

Synthese und Eigenschaften von
HEXAHYDROCHINOLINO-4,5-DIONEN,
TETRAHYDRO-BENZOPYRAN-4,5-DIONEN
und
CHINOLINO-[4,5:b,c]-1,5-BENZODIAZEPINEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Ralf Berens von Rautenfeld
aus
Lübeck

München 1975



1. Berichterstatter : Prof. Dr. F. Eiden

2. Berichterstatter : Prof. Dr. Th. Severin

Tag der mündlichen Prüfung : 21. Januar 1976

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig - Maximilians - Universität München auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Fritz Eiden

angefertigt.

Für die großzügige Förderung und Unterstützung meiner Arbeit spreche ich Herrn Prof. Dr. F. Eiden meinen herzlichen Dank aus.

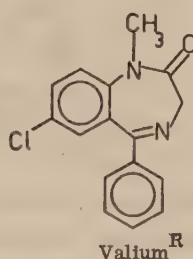
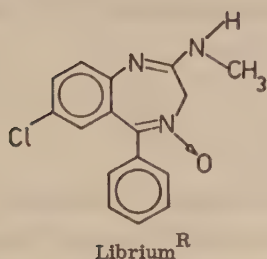
INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	9
Problemstellung	15
Theoretischer Teil	
1. 7, 8-Dihydro-7, 7-dimethyl-4H-1-benzopyran-4, 5(6H)-dion	19
2. 7, 8-Dihydro-3, 7, 7-trimethyl-4H-benzopyran-4, 5(6H)-dion	23
3. 7, 8-Dihydro-7, 7-dimethyl-2-(4-methoxyphenyl)-4H-benzopyran-4, 5(6H)-dion	26
4. 2, 3, 4a, 6, 7, 8, 8a-Heptahydro-10, 10-dimethyl-4H-1-benzopyrano-[4, 5:b, c] 3H-1, 5-benzodiazepin-hydrochlorid	34
5. Umsetzung von 2-(4-Methoxy)-cinnamoyl-5, 5-dimethyl-1, 3-cyclohexandion mit o-Phenylendiamin-dihydrochlorid	39
6. Hydrierung des 2-(4-Methoxy)-cinnamoyl-5, 5-dimethyl-1, 3-cyclohexandions	43
7. Umsetzung von 2-(4-Methoxy)-dihydro-cinnamoyl-5, 5-dimethyl-1, 3-cyclohexandion mit Formamidacetal	45
8. Umsetzung von 2-(4-Methoxy)-dihydro-cinnamoyl-5, 5-dimethyl-1, 3-cyclohexandion mit o-Phenylendiamin-dihydrochlorid	46
9. Reaktionen von 2-Acetyl-(1-dimethylamino-vinyl-2)-5, 5-dimethyl-1, 3-cyclohexandion mit primären Aminen	49
10. Reaktionen von 7, 8-Dihydro-7, 7-dimethyl-4H-1-benzopyran-4, 5(6H)-dion mit primären Aminen	52
11. 6, 9, 9-Trimethyl-cyclohexano-1, 5-benzodiazepin-7-one	54
12. 6-(1-Dimethylamino-vinyl-2)-cyclohexano-[1, 2:b] 3H-1, 5-benzodiazepin-7-one	61

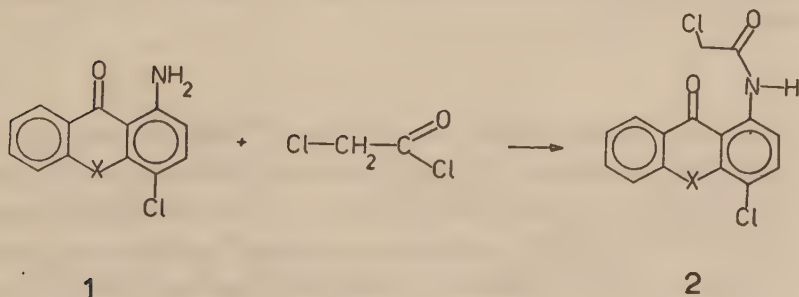
13. Umsetzungen von 6-(1-Dimethylamino-vinyl-2)-cyclohexano- [1, 2:b] 3H-1, 5-benzodiazepin-7-on-hydrochloriden mit primären Aminen	64
14. 8-(4-Methoxyphenyl)-chinolinium-[4, 5:b, c] -1, 5-dihydro-1, 5-benzo- diazepin-hydrochlorid	74
15. Hydrierung des (1, 4, 5, 6, 7, 8-Hexahydrochinolino)-8-(4-methoxy- phenyl)-10, 10-dimethyl-[4, 5:b, c] 3H-1, 5-benzodiazepin-hydrochlo- rids	76
16. Pharmakologische Untersuchungen	77
Zusammenfassung	78
 Praktischer Teil	
Inhaltsverzeichnis	85
Literaturverzeichnis	114

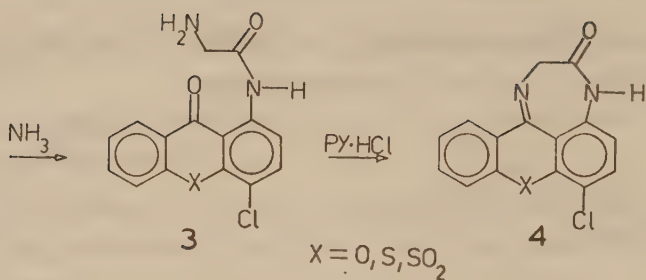
Einleitung

Es gibt eine Reihe psychopharmakologisch wirksamer 1,4-Benzodiazepine, unter denen Librium^R und Valium^R die bekanntesten sind.

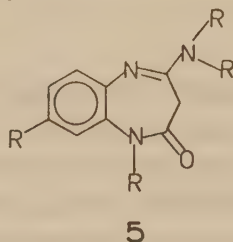


Auch heterocyclisch kondensierte 1,4-Benzodiazepine wie die Xantheno- bzw. Thioxantheno[1,9:e,f]-1,4-benzodiazepin-3-one^{1) 2)} können psychotrope Wirkung zeigen. Die Darstellung erfolgt durch Chloracetylierung des 1-Amino-4-chlor-thioxanthons (1) und anschließende Umsetzung in flüssigem Ammoniak zu dem Aminosäureamid 3 . Durch Ringschluß in Gegenwart von Pyridin / Pyridinhydrochlorid entsteht das 1,4-Benzodiazepin 4 .

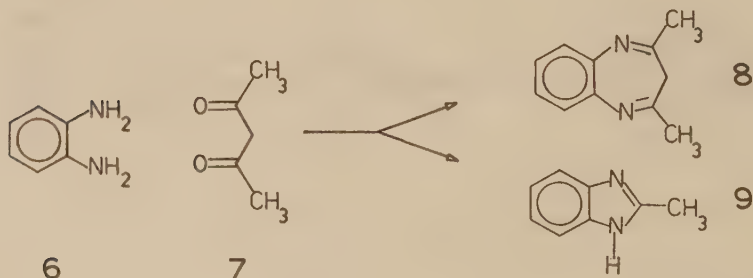




Es wurde gefunden, daß auch 1,5-Benzodiazepine Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen. So z. B. das Diazepin 5, das von Bauer, Danneberg, Weber und Minck dargestellt wurde³⁾.

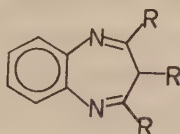


Die Darstellung eines 1,5-Benzodiazepins wurde bereits 1907 von Thiele und Steimig beschrieben, die o-Phenylendiamin (6) mit Acetylaceton (7) umgesetzt hatten⁷⁾.

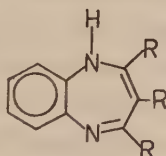


Als Nebenprodukt erhielten sie das Benzimidazol 9 .

In der Folgezeit wurde eine Vielzahl von β -Dicarbonylverbindungen sowie β -Halogenovinyl-aldehyden mit o-Phenylendiamin zu 1,5-Benzodiazepinen der allgemeinen Formel 10 bzw. 11 kondensiert^{5 - 19)}.

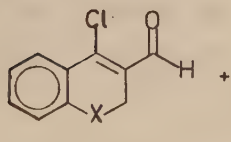


10

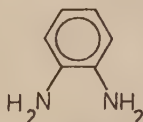


11

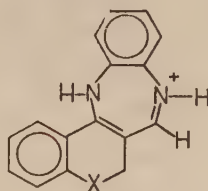
Die ersten mit Heterocyclen kondensierten 1,5-Benzodiazepine wurden von Weisensfels und Mitarbeitern durch Reaktion von 4-Chlor-3-formylchromen (12a) bzw. -thiochromen (12b) mit o-Phenylendiamin (6) dargestellt²⁰⁾.



12a, b



6

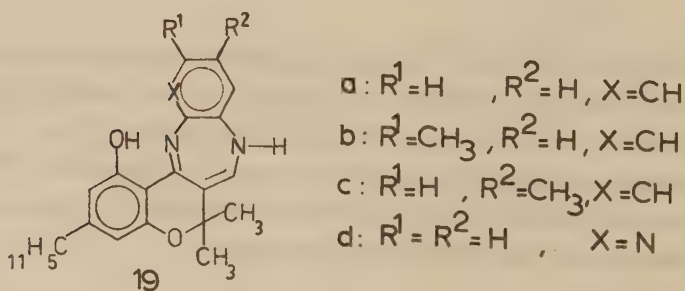
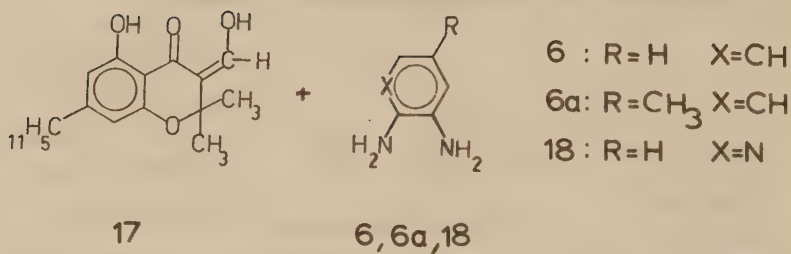
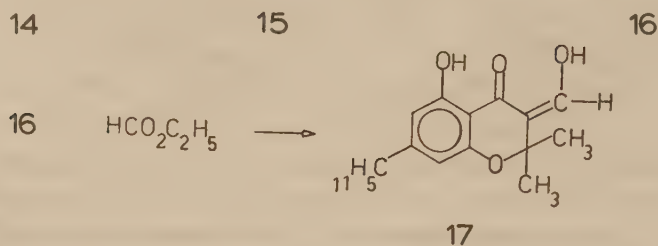
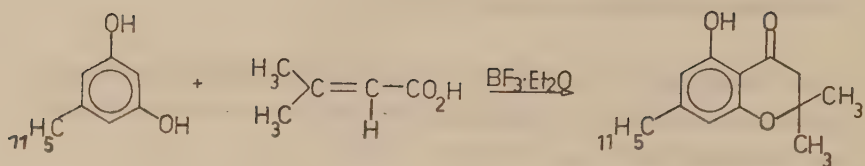


13a, b

a : X = O

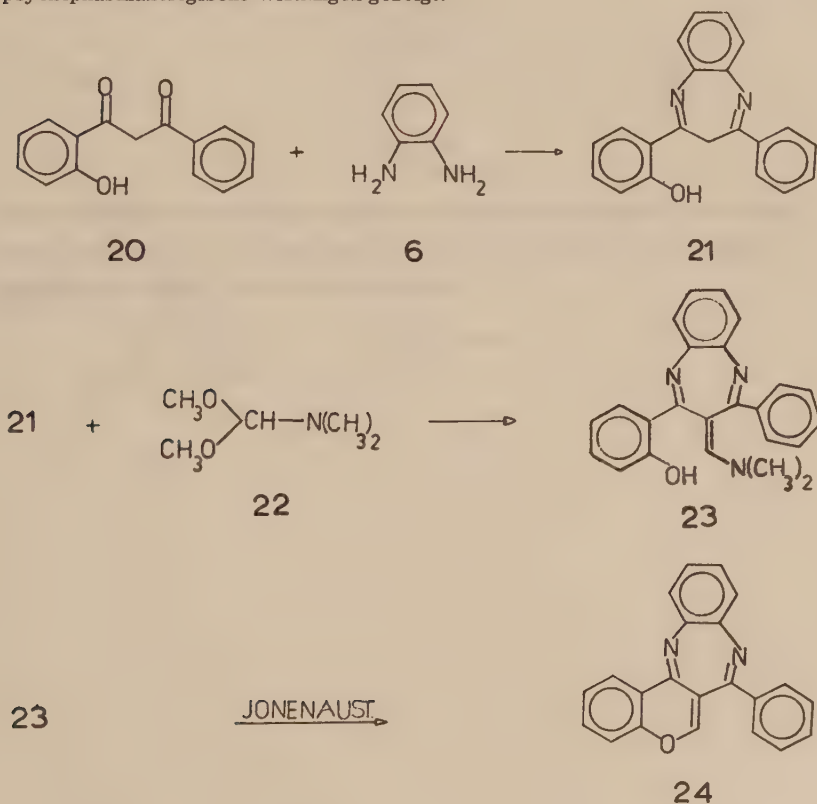
b : X = S

Greb, Bieniek und Korte²¹⁾ haben im Rahmen von Untersuchungen über Haschisch-Inhaltsstoffe das Hydroxymethylen-chromanon 17 mit o-Phenylendiamin (6), Methyl-o-phenylendiamin (6a) und 2,3-Diaminopyridin (18) zu 1,5-Benzodiazepinen umgesetzt. 17 wurde von Fahrenholtz und Mitarbeitern²²⁾ durch Kondensation von Olivetol (14) mit 3-Methyl-2-butensäure (15) und anschließende Umsetzung mit Ameisensäureäthylester gewonnen.

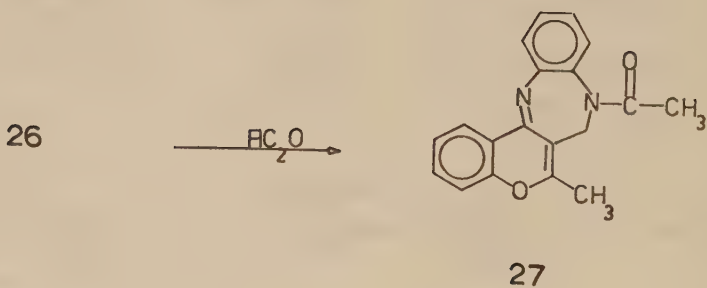
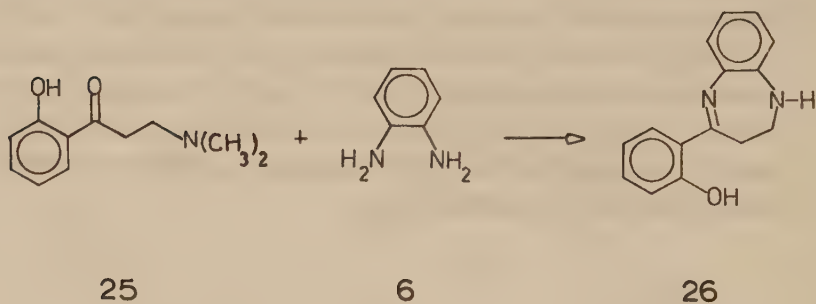


Bei der Verwendung von 3-Methyl-o-phenylendiamin (6a) sollen zwei Produkte, nämlich 19b bzw. 19c entstanden sein, während die Umsetzung von 17 mit 2,3-Diaminopyridin (18) ausschließlich zu dem Diazepin 19d führen soll.

Eine weitere Methode zur Synthese von Benzopyrano-diazepinen wurde von Eiden und Heja ²³⁾ beschrieben, die Benzoylacetophenon (20) mit o-Phenylendiamin (6) kondensierten und das entstandene Diazepin 21 mit Formamidacetal 22 zum Enamin 23 umsetzten. Durch Einwirkung von saurem Ionenaustauscher entstand das Benzopyrano-diazepin 24 .Diese Verbindungen haben im Tierversuch psychopharmakologische Wirkungen gezeigt.

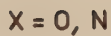
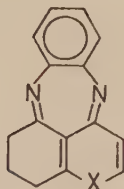


Nach Curtze und Thomas²⁴⁾ kann man das Benzodiazepin 26 aus der Mannich-Base durch Umsetzung mit o-Phenylendiamin (6) darstellen. Durch Einwirkung von Acetanhydrid entsteht aus 26 das Benzopyrano-diazepin 27 .



Problemstellung

Die in Tierversuchen bei den Pyrano-diazepinen 13 und 24 gefundenen Wirkungen auf das Zentralnervensystem waren Anlaß zu Versuchen zur Darstellung von Benzopyrano- und Chinolino-diazepinen der folgenden Formel:

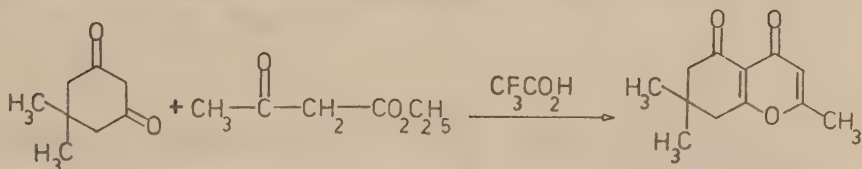


Diese Verbindungen könnten aufgrund ihres höheren Hydrierungsgrades und der damit verbundenen veränderten Lipoidlöslichkeit ein besseres Durchdringungs - vermögen für die Blut-Hirn-Schranke besitzen.

THEORETISCHER THEIL

1. 7,8-Dihydro-7,7-dimethyl-4H-1-benzopyran-4,5(6H)-dion

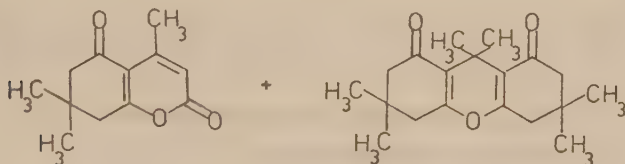
Nach Woods soll sich Dimedon (28) mit Acetessigester zu 7,8-Dihydro-2,7,7-trimethyl-4H-1-benzopyran-4,5(6H)-dion (29) umsetzen ²⁵⁾ 63).



28

29

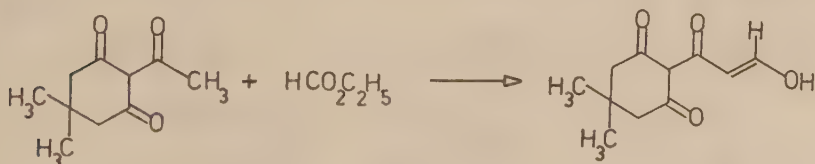
Sellstedt ²⁶⁾ zeigte, daß sich bei dieser Reaktion nicht das 4-Pyron 29 bildet, sondern das 2-Pyron 30 sowie das 4H-Pyran-Derivat 31 ²⁷⁾.



30

31

Um nun zu einem Benzopyrandion des Typs 29 zu gelangen, ging Sellstedt vom 2-Acetyldimedon (32) aus, das er in einer Esterkondensation mit Ameisensäure-äthylester zum 2-(Formylacetyl)-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion (33) umsetzte. Durch anschließendes Behandeln von 33 mit Dicyclohexylcarbodiimid erhielt er das Benzopyrandion 34 .

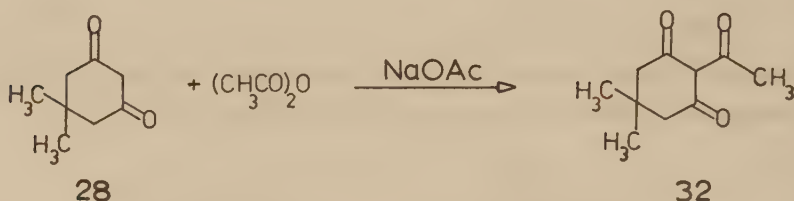


32

33

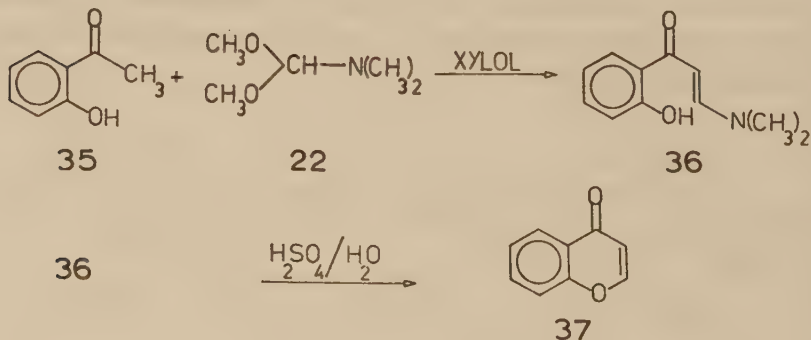


Acetyldimedon (32) ließ sich aus Dimedon (28) und Acetanhydrid in Gegenwart von Natriumacetat herstellen^{28 - 30} .



Da die Ausbeute an 34 nach diesem Syntheseweg nur etwa 13 % beträgt, suchte ich nach einer anderen Darstellungsmethode.

Nach Föhlisch³¹⁾ läßt sich Chromon (37) durch Einwirkung von Säure auf das Enaminoketon 36 darstellen. 36 entsteht aus 2-Hydroxyacetophenon (35) durch Reaktion mit Dimethylformamid-dimethylacetal (22).



In entsprechender Weise setzte ich nun 2-Acetyldimedon (32) mit Dimethylformamid-dimethylacetal (22) um ^{32 - 34}). Ich erhielt in guten Ausbeuten eine gelbe, kristalline Verbindung, deren Spektren zeigten, daß das gewünschte Enamin 38 entstanden war.

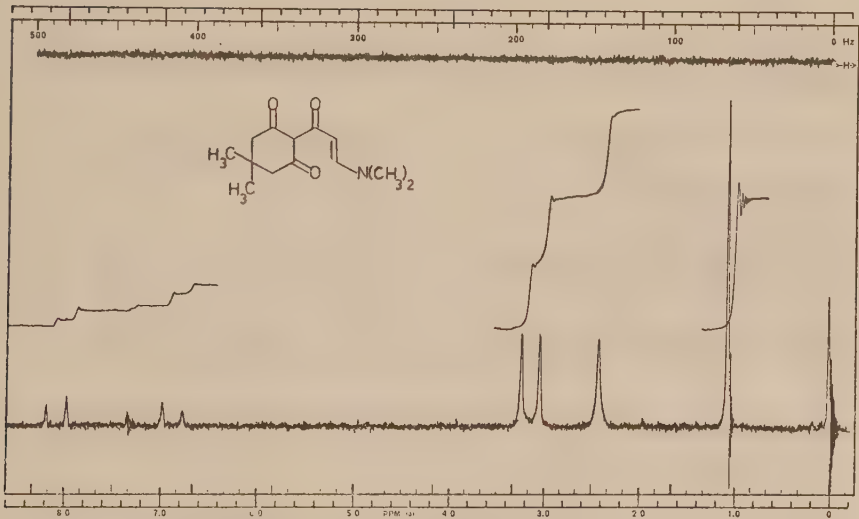
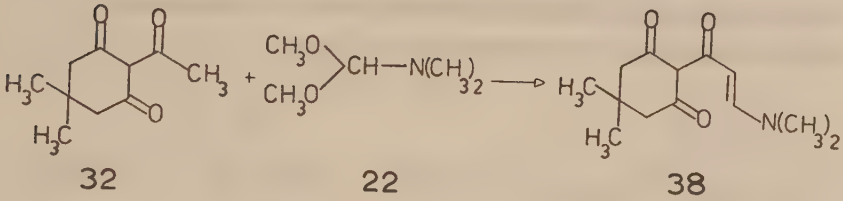


Abb. 1: NMR-Spektrum von 38 in CDCl₃

Das NMR-Spektrum zeigt Signale bei $\delta = 1,10$ ppm (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,45 ppm (s, CH_2 , 4 Protonen), 3,08 ppm (s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3,28 ppm (s, $\text{N}-\text{CH}_3$) sowie bei 6,80 und 8,10 ppm (dd mit $J = 13$ Hz für H_{olefin}). Auch Massen- und IR-Spektrum sprechen für die Formel der Verbindung 38.

Ich versuchte nun mit Hilfe verschiedener Reagenzien das Enaminoketon 38 in das Cyclohexanopyran 34 überzuführen.

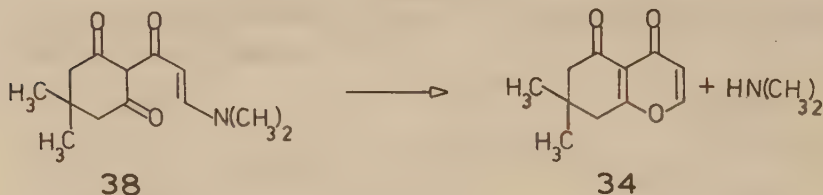


Tabelle 1: Darstellung von 34 aus 38 unter verschiedenen Bedingungen

Reagenz	Ausbeute an <u>34</u> (%)
verdünnte Schwefelsäure	6
Polyphosphorsäure	8
Chlorwasserstoff / absol. Äthanol	11
Phosphorpentoxid / Xylol	13
saurer Ionenaustauscher / Xylol	38

Wie Tabelle 1 zeigt, wurden die besten Ergebnisse durch Erhitzen mit saurem Ionenaustauscher in Xylol erzielt.

2. 7,8-Dihydro-3,7,7-trimethyl-4H-benzopyran-4,5(6H)-dion

Zur Synthese von 2-Propionyldimedon (40) erhitzte ich Dimedon (28) mit Propionsäureanhydrid und Natriumpropionat, erhielt jedoch nach dem Aufarbeiten des öligen Reaktionsproduktes lediglich eine polymere Masse. Daraufhin setzte ich Dimedon (28) mit Propionsäureanhydrid ohne Zusatz von Natriumpropionat um und erhielt ein Reaktionsprodukt, dessen Summenformel dem gewünschten 2-Propionyldimedon entsprach.

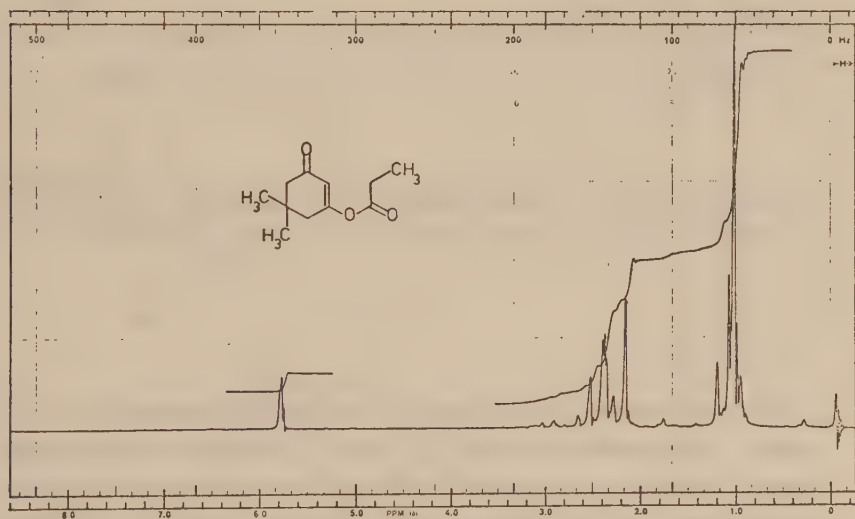
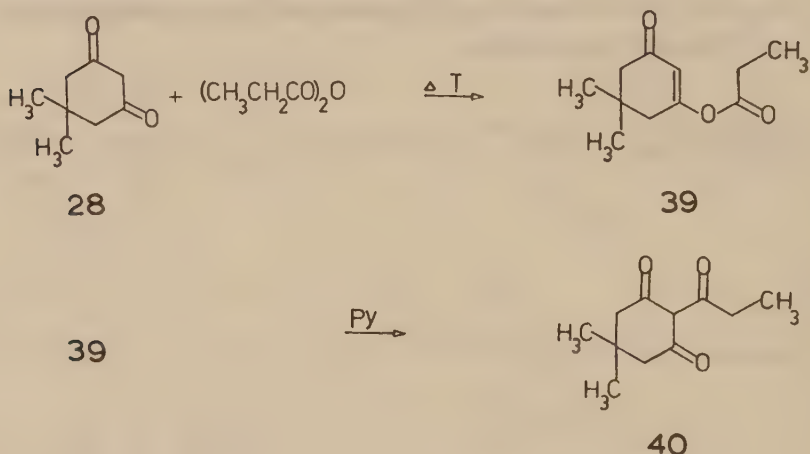


Abb. 2: NMR-Spektrum von 39 in CDCl_3

Da im NMR-Spektrum bei $\delta = 5,79$ ppm ein Signal für ein olefinisches Proton auftritt, handelt es sich bei der Verbindung nicht um 2-Propionyldimedon (40), sondern um den Enolester 39 . Dies wird auch durch die Lage der Carbonylbände im IR-Spektrum bei 1770 cm^{-1} bestätigt.

Wie aus der Literatur bekannt³⁵⁻³⁷⁾ lassen sich Enolester in Gegenwart von Pyridin zu C-acylierten Verbindungen umlagern. 39 wurde nun in Gegenwart von Pyridin mehrere Stunden erhitzt, und ich erhielt 40 nach dem Aufarbeiten in 45 proz. Ausbeute. Das Verschwinden des olefinischen Signals im NMR-Spektrum liefert den Beweis, daß die Umlagerung zu 40 erfolgt ist. Außerdem zeigt das IR-Spektrum eine Carbonylbande bei 1650 cm^{-1} .



Wie bei der Umsetzung von Acetyldimedon (32) mit Formamidacetal (vgl. Abschnitt 1) beschrieben, erhitze ich 40 mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal (22) und erhielt ein kristallines Produkt, das dem Dünnschichtchromatogramm zufolge aus zwei Substanzen bestand. Dem NMR-Spektrum des Gemisches kann man entnehmen, daß 41 und 42 nebeneinander entstanden waren. Zur Reinigung des Reaktionsproduktes wurde eine Chloroformlösung mit wäßriger Salzsäure geschüttelt. Dabei ließ sich 42 als farblose, kristalline Substanz isolieren.

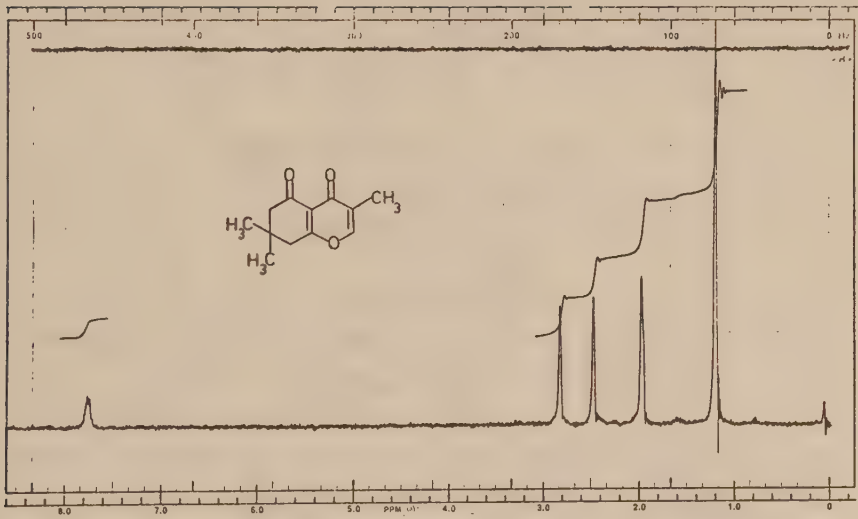
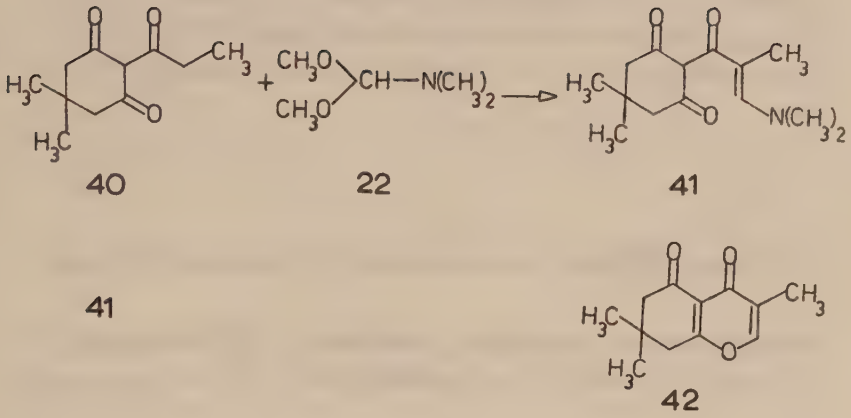
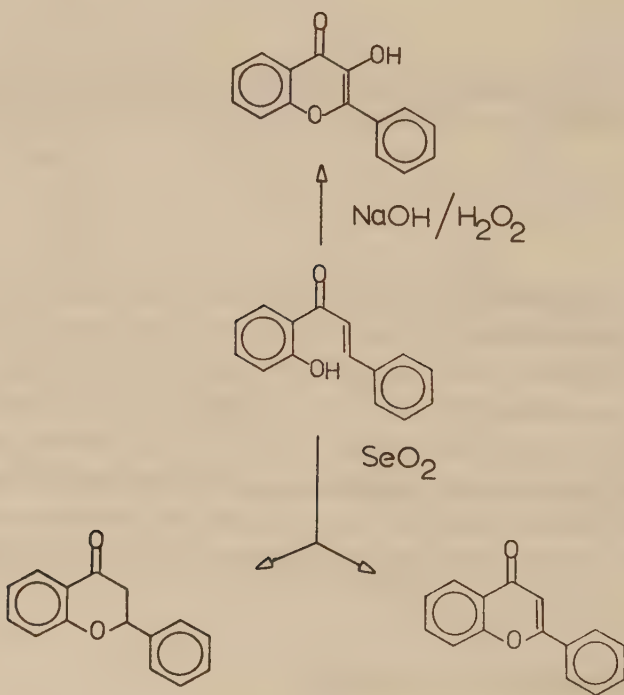


Abb. 3: NMR-Spektrum von 42 in CDCl₃

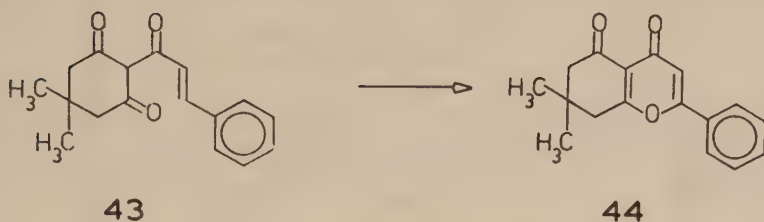
Das NMR-Spektrum von 42 zeigt Signale bei $\delta = 1,10$ ppm (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,98 ppm (s, CH_3), 2,48 ppm (s, CH_2), 2,84 ppm (s, CH_2) sowie bei 7,78 ppm (s, H_{olefin}). Im Massenspektrum sind neben dem Molpeak bei $m/e = 206$ noch Bruchstücke bei $m/e = 191$ (M^+ minus CH_3) und 149 (191 minus CH_2CO) enthalten.

3. 7,8-Dihydro-7,7-dimethyl-2-(4-methoxyphenyl)-4H-benzopyran-4,5(6H)-dion

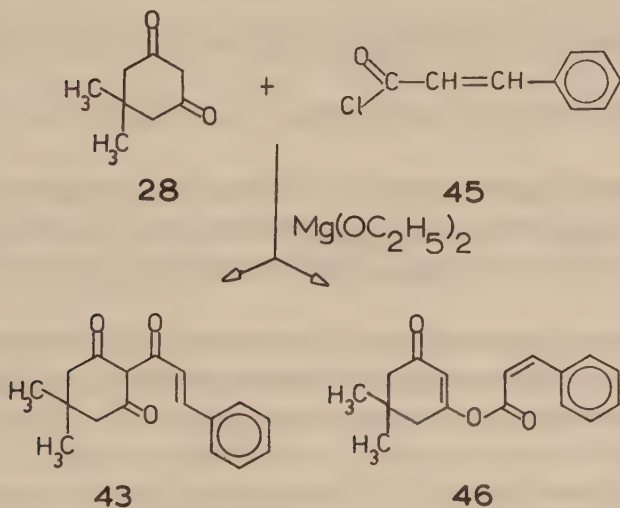
Aus der Literatur sind eine Reihe von Umsetzungen mit Chalkonen bekannt, die zu Flavanonen, Flavonen bzw. zu Flavonolen führen^{38 - 41)}.



In entsprechender Weise sollte auch 44 dargestellt werden.



Zur Synthese von 2-Cinnamyl-dimedon (43) setzte ich Dimedon (28) mit Zimtsäurechlorid (45) und Magnesiumäthylat um⁴²⁾.



Es entstand eine farblose, kristalline Verbindung, die den Analysen zufolge nach 43 oder 46 formuliert werden kann.

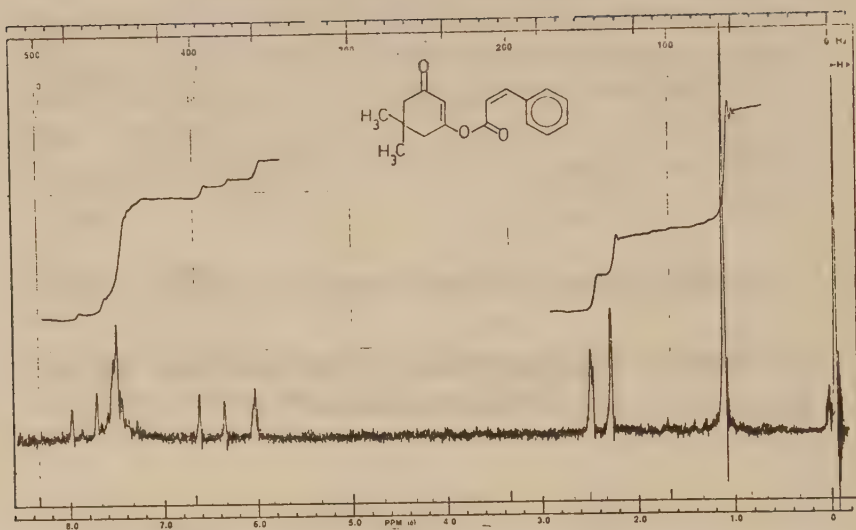


Abb. 4: NMR-Spektrum von 46 in CDCl_3

Das NMR-Spektrum zeigt Signale bei $\delta = 1,10$ ppm (s, CH_3), 2,30 ppm (s, CH_2), 2,50 ppm (s, CH_2), 6,08 ppm (s, $\text{H}_{\text{olefin.}}$), bei 6,50 und 7,85 ppm (dd, $\text{H}_{\text{olefin.}}$, $J = 16$ Hz) sowie ein Multipllett von 7,30 bis 7,65 ppm ($\text{H}_{\text{aromat.}}$).

Das Auftreten des olefinischen Protons am C-2 bei $\delta = 6,08$ ppm spricht für die Formulierung als Enolester 46, da das Signal des CH-Protons am C-2 von 43 als Enolproton bei niedrigerem Feld liegen sollte.

Um das 2-Cinnamoyl-Derivat 43 zu erhalten, wurde 46 in Äthanol in Gegenwart von Pyridin längere Zeit erhitzt. Es entstand in mäßigen Ausbeuten eine gelbe, kristalline Verbindung ^{35 - 37}.

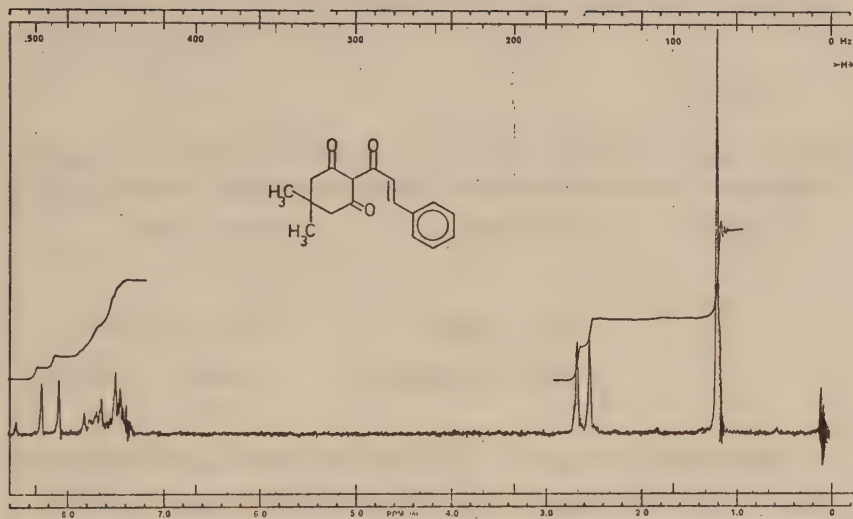


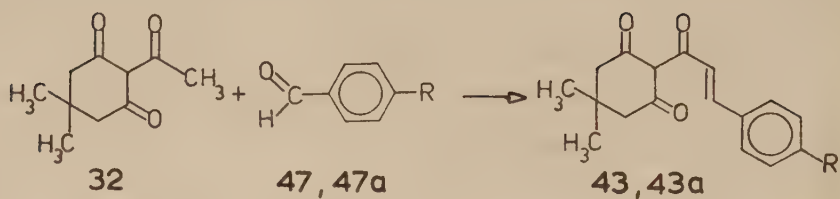
Abb. 5: NMR-Spektrum von 43 in CDCl_3

Das NMR-Spektrum zeigt Signale bei $\delta = 1,17 \text{ ppm}$ (s, CH_3), $2,48 \text{ ppm}$ (s, CH_2), $2,60 \text{ ppm}$ (s, CH_2), $7,95 \text{ ppm}$ (d, $\text{H}_{\text{olefin.}}$), $8,40 \text{ ppm}$ (d, $\text{H}_{\text{olefin.}}$, $J = 16 \text{ Hz}$) sowie zwischen $7,39$ und $7,90 \text{ ppm}$ (m, $\text{H}_{\text{aromat.}}$).

Hier ist das Signal für das olefinische Proton am C-2 von 46 verschwunden. Außerdem ist das Aufspaltungsmuster der Signale der beiden Cinnamoyl-Protonen verändert: während in 46 ein AX-System vorliegt, läßt sich im Spektrum von 43 ein AB-System beobachten, das deutlich nach tieferem Feld verschoben ist.

Um 43 in besseren Ausbeuten zu erhalten, setzte ich 2-Acetyldimeton (32) mit Benzaldehyd (47) in alkalischer Lösung um und erhielt eine Substanz, die mit 43 identisch war^{43 - 45}. In gleicher Weise wurde aus 32 und Anisal-

hyd das Methoxyderivat 43a hergestellt.



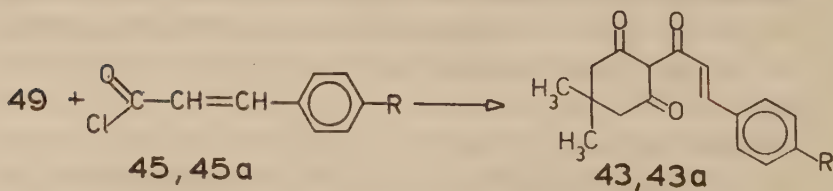
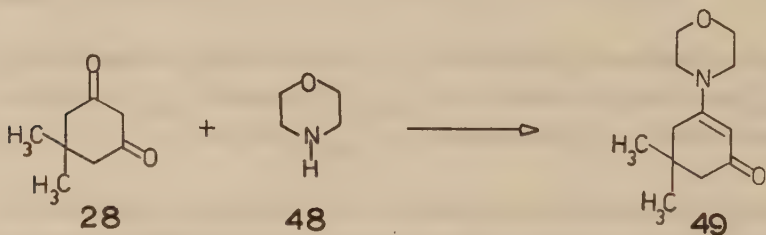
47 : R=H

43 : R=H

47a : R=OCH₃

43a : R= OCH₃

Als dritter Weg zur Synthese von 43 bot sich eine Umsetzung des Enamins 49 mit Zimtsäurechlorid (45) bzw. mit p-Methoxy-zimtsäure (45a) an. Erwartungsgemäß entstand das Enamin 49. Die Ausbeute an 43 betrug nach dieser Methode rund 60 %.



45 : R=H

43 : R=H

45a : R=OCH₃

43a : R= OCH₃

Zur Darstellung eines Pyron-Derivates erhitzte ich nun 43a mit Selendioxid in Amylalkohol. Nach säulenchromatographischer Trennung erhielt ich eine gelbe, kristalline Substanz^{39) 40)}.

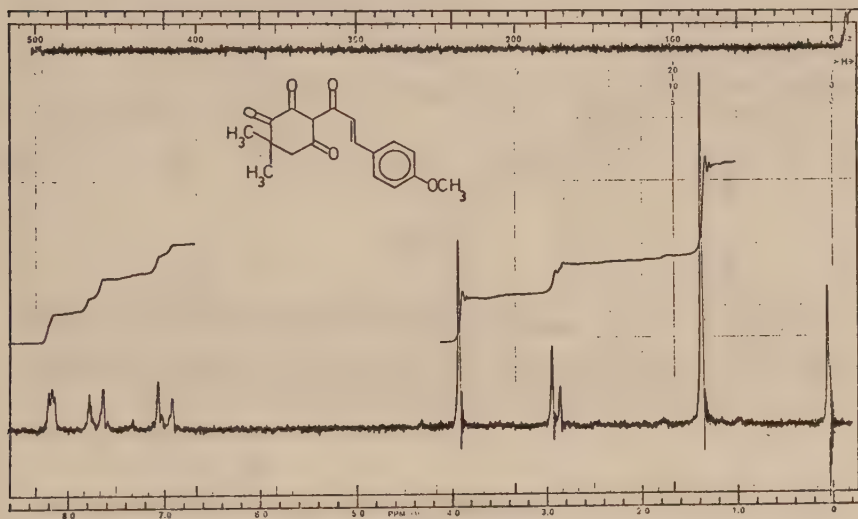
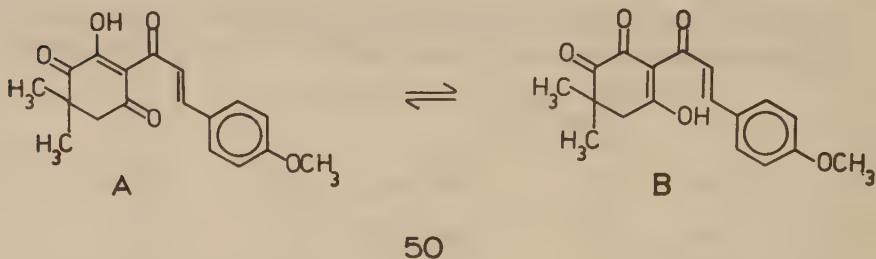


Abb. 6: NMR-Spektrum von 50 in CDCl_3

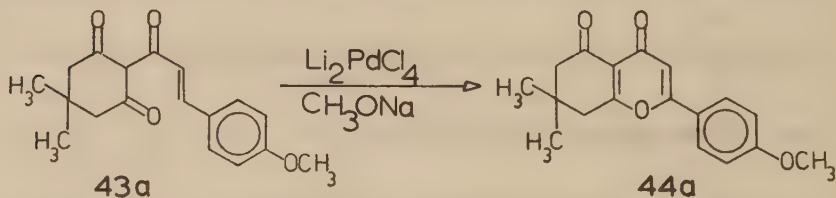
Das NMR-Spektrum zeigt Signale bei $\delta = 1,40$ ppm (s, CH_3), $2,86$ ppm (s, CH_2), $2,95$ ppm (s, CH_2), $3,96$ ppm (s, OCH_3) sowie zwischen $6,90$ und $7,80$ ppm (m, $\text{H}_{\text{aromat.}}$) und bei $8,18$ ppm (s, $\text{H}_{\text{olefin.}}$)

Auffallend ist, daß die Signale für die CH_2 -Gruppen bei $2,86$ und $2,95$ ppm nicht vier, sondern nur zwei Protonen entsprechen. Da kein zusätzliches olefinisches Proton im Spektrum auftritt, ist anzunehmen, daß eine CH_2 -Gruppe in eine Carbonyl-Gruppe übergeführt wurde. Das Massenspektrum liefert einen Molpeak von $m/e = 314$, der damit um vierzehn Masseneinheiten über dem der Ausgangsverbin-

ung liegt. Dies spricht dafür, daß 50 entstanden ist. Da für die verbleibende CH_2 -Gruppe ein größeres Signal bei $\delta = 2,95$ ppm und ein etwas kleineres bei $\delta = 2,86$ ppm auftritt, liegt offensichtlich ein Gemisch der Verbindungen 50A und 50B vor.



Zur Synthese von 44a benutzte ich nun eine kürzlich von Kasahara, Izumi und Mitarbeitern vorgeschlagene Methode³⁸⁾ (vgl. S. 26), die Chalkone durch Erhitzen mit Li_2PdCl_4 und Natriummethylat in Flavone übergeführt hatten.



Nach der Umsetzung von 43a mit Li_2PdCl_4 in Acetonitril ließ sich ein gelbes, kristallines Produkt isolieren.

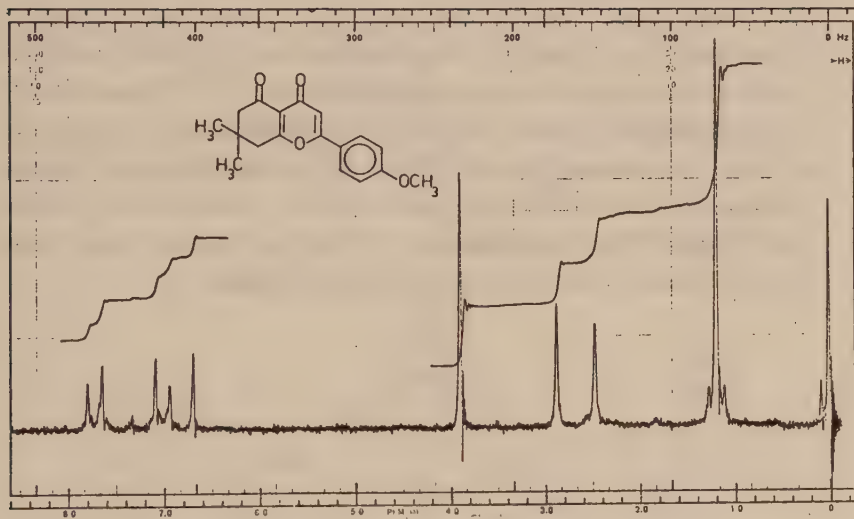


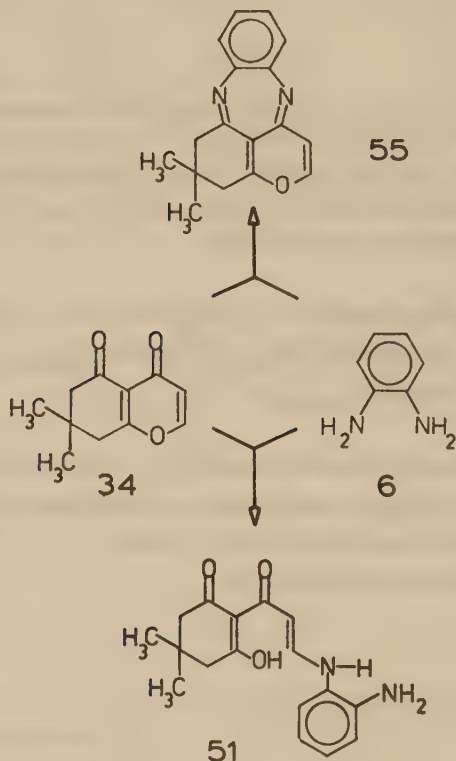
Abb. 7: NMR-Spektrum von 44a in CDCl₃

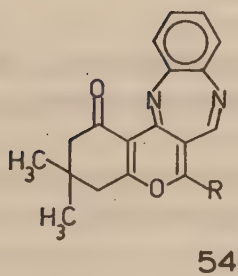
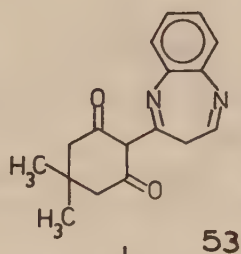
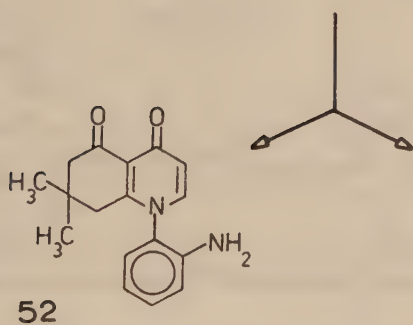
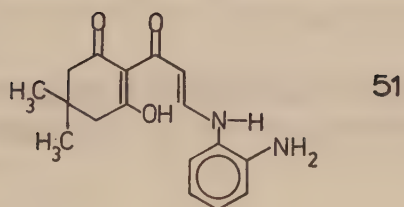
Das NMR-Spektrum zeigt Signale bei $\delta = 1,21$ ppm (s, CH₃), 2,50 ppm (s, CH₂), 2,90 ppm (s, CH₂), 3,90 ppm (s, OCH₃), 6,70 ppm (s, H_{olefin.}) sowie ein Multiplett von 6,90 - 7,83 ppm (H_{aromat.}).

Die beiden Dubletts der olefinischen Protonen ($J = 16$ Hz) der Verbindung 43a fehlen im Spektrum von 44a, während ein neues Olefinsignal bei $\delta = 6,70$ ppm auftritt. Auch das Massenspektrum mit einem Molpeak von $m/e = 298$ bestätigt, daß die gewünschte Verbindung entstanden ist.

4. 2,3,4a,6,7,8,8a-Heptahydro-10,10-dimethyl-4H-1-benzopyrano-[4,5:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

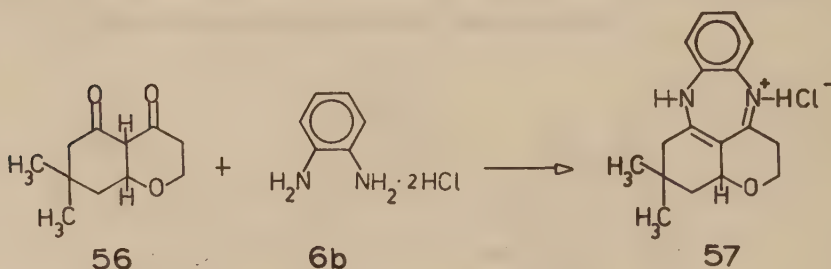
Bei der Reaktion des Pyrons 34 mit o-Phenylendiamin (6) sollte, wie bei der Umsetzung anderer Pyrone mit Aminen beobachtet wurde^{46 - 51}, unter Ringöffnung ein Enaminoketon, ein Pyridon oder ein 1,5-Benzodiazepin - hier also 51, 52 oder 53 - entstehen können. Ein nach 53 zu formulierendes 1,5-Benzodiazepin-Derivat sollte sich mit Säureabkömmlingen, Amidacetalen oder Aminoal-
estern zu neuen Pyrano-benzodiazepinen des Typs 54 umsetzen lassen. Unwahrscheinlich dagegen ist die Bildung des Pyrano-benzodiazepins 55.





Bei der Umsetzung des Cyclohexanopyrons 34 und o-Phenylendiamin-dihydrochlorid entstand ein rotes Öl, das aufgrund des Dünnschichtchromatogramms aus einem Gemisch zahlreicher Substanzen bestand, und das sich nicht zu einheitlichen Substanzen auftrennen ließ.

Ich versuchte nun ein Pyrano-benzodiazepin des Typs 57 durch Reaktion des Cyclohexano-tetrahydropyrons 56 mit o-Phenylendiamin-dihydrochlorid (6b) zu erhalten.



Zur Darstellung des Cyclohexano-tetrahydropyrons 56 hydrierte ich 34 mit Palladium / Kohlenstoff als Katalysator bei Raumtemperatur und erhielt eine farblose, kristalline Verbindung, deren Summenformel mit Formel 56 übereinstimmte^{46) 52)}.

In der hydrierten Substanz lassen sich zwei Carbonylgruppen durch Reaktion mit Hydroxylamin unter Bildung eines farblosen Bisoxims nachweisen.

Bei der Umsetzung des Hydrierungsproduktes mit o-Phenylendiamin-dihydrochlorid (6b) erhielt ich eine dunkelrote, kristalline Substanz, deren Elementaranalyse und Massenspektrum gut zur Cyclohexano-tetrahydropyrano-benzodiazepin-Formel 57 paßt.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Reaktionen läßt das NMR-Spektrum des Hydrierungsproduktes jedoch Zweifel an der vorgeschlagenen Formel 56 aufkommen.

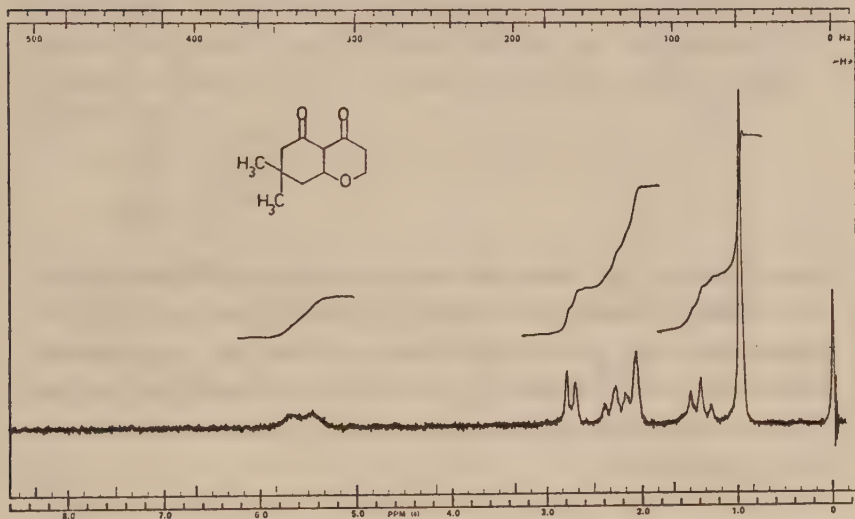
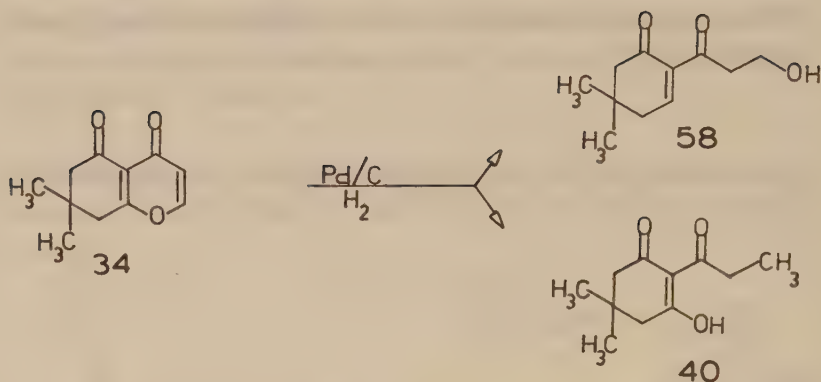


Abb. 8: NMR-Spektrum von 56 in CDCl_3

Vergleicht man die NMR-Spektren von 34 und 56, so fällt auf, daß zwar die im Spektrum von 34 zu beobachtenden Dubletts für die olefinischen Protonen bei $\delta = 6,48$ und $7,76$ ppm im Spektrum des Hydrierungsproduktes verschwunden sind, daß jedoch zwei Aliphatensignale für vier Protonen mit δ -Werten von $1,40$ und $2,30$ ppm bei unerwartet niedrigen Frequenzen liegen. Die Lage der Carbonylbande im IR-Spektrum bei 1655 cm^{-1} spricht für eine Enoliesierung von 56.

Nun ist aus der Literatur bekannt, daß 4-Pyrone beim Hydrieren gespalten werden können, so daß die Bildung von 58 bzw. 40 in Betracht zu ziehen war^{46) 53)}.

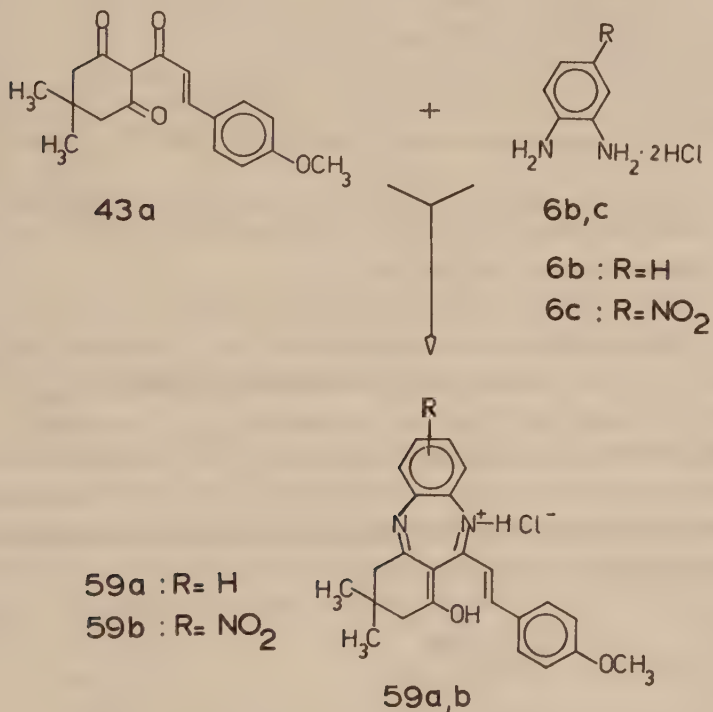


Gegen Verbindung 58 spricht aber, daß im NMR-Spektrum kein olefinisches Proton auftritt. Abgesehen davon, daß auch hier ein CH₂-Signal bei höheren Frequenzen liegen müßte. Das Propionylidimedon (40) hatte ich, wie in Abschnitt 2 beschrieben, aus dem Enolester 39 durch Erhitzen in Pyridin gewonnen. Die Verbindung 40 war mit der durch Hydrieren von 34 gewonnenen Substanz jedoch nicht identisch.

Aufgrund dieser Untersuchungen muß angenommen werden, daß bei der Hydrierung von 34 doch das Cyclohexano-tetrahydropyron 56 entstanden ist.

5. Umsetzung von 2-(4-Methoxy)-cinnamoyl-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion mit o-Phenylendiamin-dihydrochlorid

Bei der Umsetzung des in Abschnitt 3 beschriebenen Cinnamoyldimedons 43a mit o-Phenylendiamin-dihydrochlorid (6b) erhielt ich eine dunkelrote, kristalline Verbindung. Wie Spektren und Analysendaten zeigten, handelte es sich um ein Benzodiazepin-Derivat. In gleicher Weise reagierte 43a mit 3-Nitro-o-phenylendiamin-dihydrochlorid (6c) zu einer tiefroten Nitroverbindung 59b .



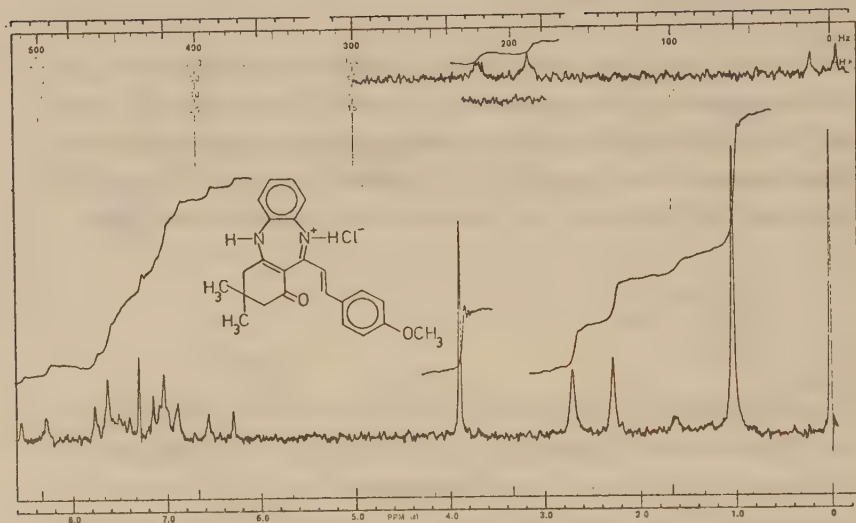
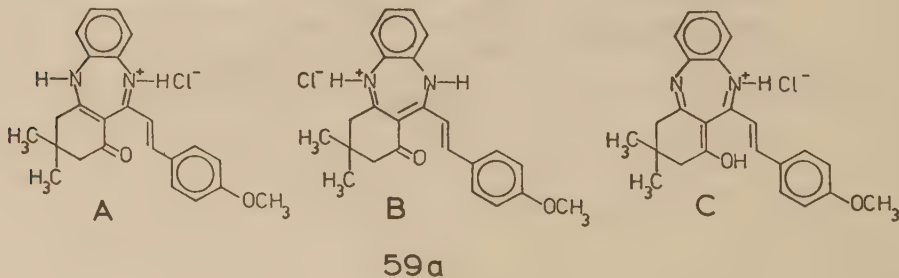


Abb. 9: NMR-Spektrum von 59a in CDCl_3

Das NMR-Spektrum zeigt Signale bei $\delta = 1,08 \text{ ppm}$ (s, CH_3), $2,30 \text{ ppm}$ (s, CH_2), $2,70 \text{ ppm}$ (s, CH_2), $3,90 \text{ ppm}$ (s, OCH_3), $6,45 \text{ ppm}$ und $8,42 \text{ ppm}$ (d, H_{olefin} , $J = 16 \text{ Hz}$), im Bereich von $6,80 \text{ ppm}$ bis $7,83 \text{ ppm}$ (m, $\text{H}_{\text{aromat.}}$) sowie bei $11,18 \text{ ppm}$ und $11,68 \text{ ppm}$ (jeweils s, N-H).

Demnach lassen sich prinzipiell für das Kondensationsprodukt drei verschiedene Formeln aufstellen:



Das NMR-Spektrum des Benzodiazepins verändert sich auffallend, wenn als Lösungsmittel CF_3COOD verwendet wird.

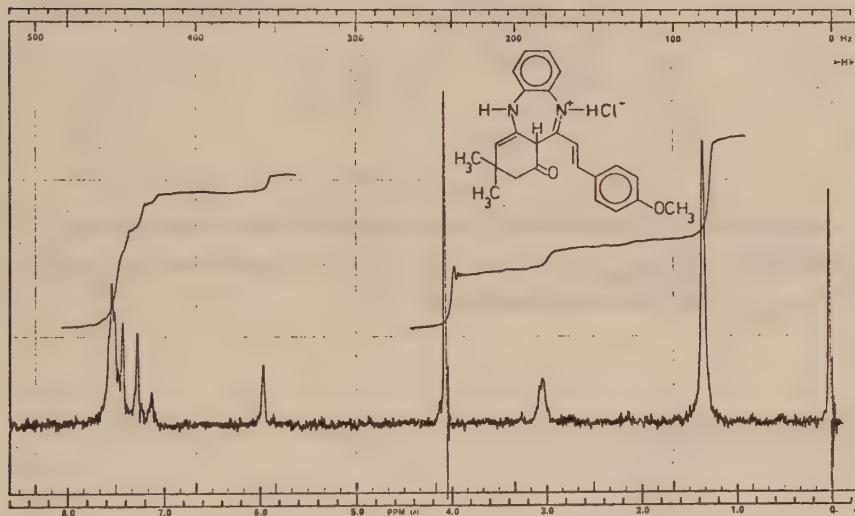
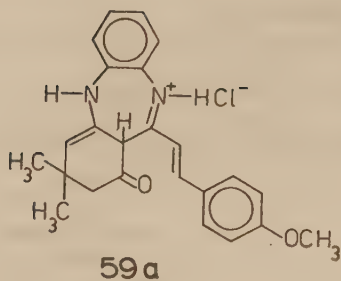


Abb. 10: NMR-Spektrum von 59a in CF_3COOD

Die beiden Signale für die CH_2 -Protonen ($\delta = 2,30$ und $2,70$ ppm) im CDCl_3 -Spektrum sind hier zu einem Singulett bei $\delta = 3,09$ ppm zusammengefallen; außerdem ist das AX-System der olefinischen Protonen nicht mehr zu erkennen, und bei $\delta = 5,98$ ppm tritt ein neues Signal für ein einzelnes Proton auf. Demnach liegt die Verbindung in CF_3COOD in folgender Struktur vor:



D

Durch Behandeln mit konzentrierter Natronlauge lässt sich das dunkelrote Hydrochlorid 59a (UV: λ_{max} = 415, 328, 227 nm) in die orangefarbene Base 59c (UV: λ_{max} = 328 und 227 nm) überführen.

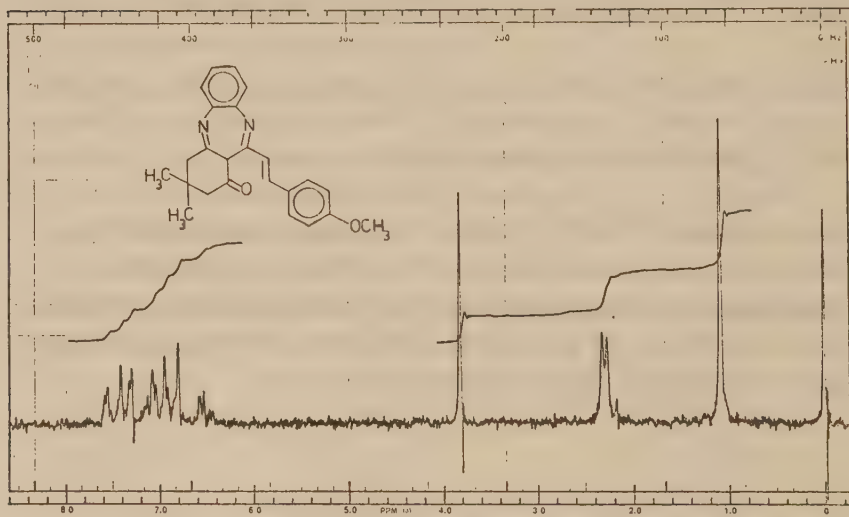
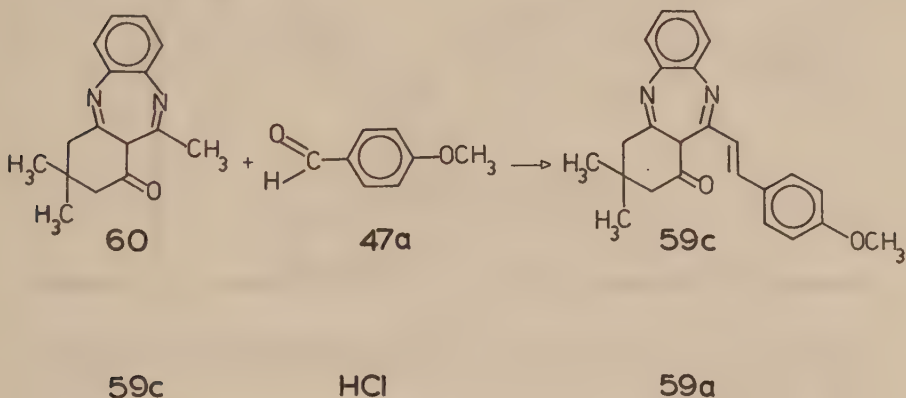


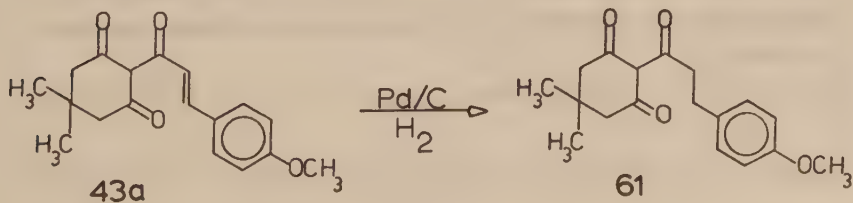
Abb. 11: NMR-Spektrum von 59c in CDCl_3

Am C-2 methylsubstituierte 1,5-Benzodiazepine lassen sich, wie aus der Literatur bekannt^{54 - 56)}, mit Aldehyden kondensieren. Entsprechend wurde das Diazepin 59a durch Kondensation der Diazepinbase 60 (vgl. Abschnitt 11) mit Anisaldehyd (47a) dargestellt. Mit Chlorwasserstoff in Äthanol entstand das Hydrochlorid 59a.



6. Hydrierung des 2-(4-Methoxy)-cinnamoyl-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandions

Durch Hydrieren von 43a mit Palladium / Kohlenstoff als Katalysator entstand eine farblose, kristalline Verbindung.



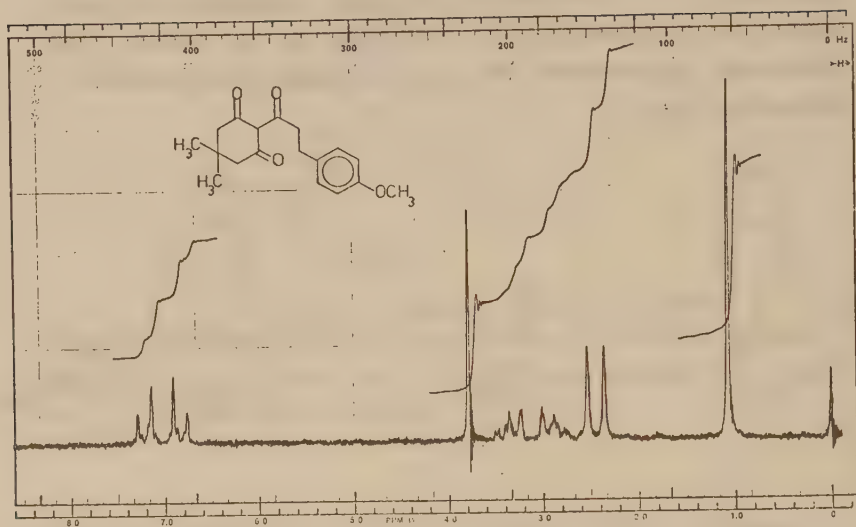


Abb. 12: NMR-Spektrum von **61** in CDCl_3

Im NMR-Spektrum von **61** sind im Vergleich zum Spektrum von **43a** zwei neue Signalgruppen bei $\delta = 2,70 - 3,10$ ppm und bei $3,20 - 3,57$ ppm für je zwei CH_2 -Gruppen zu beobachten, während die Olefinsignale im Spektrum der Ausgangsverbindung ($\delta = 7,77$ und $8,40$ ppm) hier verschwunden sind. Auch das Massenspektrum mit einem Molpeak von $m/e = 302$ und Bruchstücken bei $m/e = 182$ (Acetyldimedon-Fragment) und bei $m/e = 121$ ($\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$) bestätigt die Aufnahme von einem Mol Wasserstoff im Cinnamoylteil des Moleküls und somit die Formel **61**.

7. Umsetzung von 2-(4-Methoxy)-dihydro-cinnamoyl-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexan-
dion mit Formamidacetal

61 reagierte mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal (22) zu einer gelb-
lichen, kristallinen Verbindung.

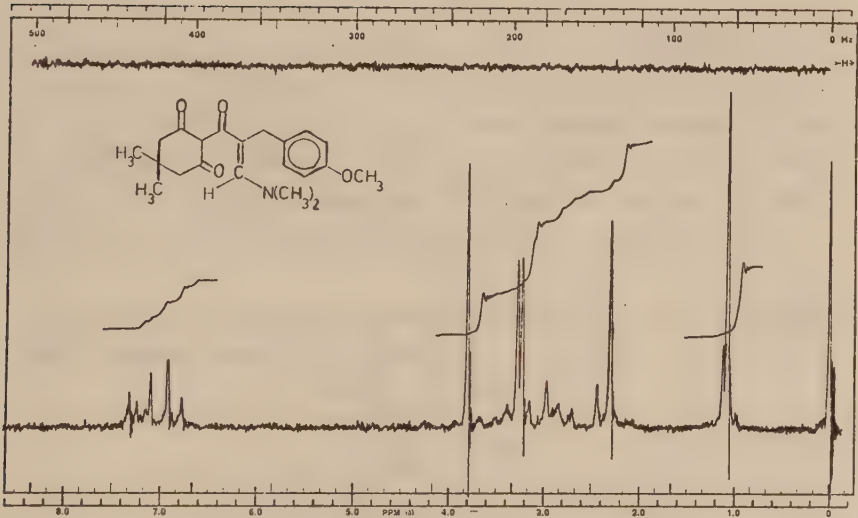
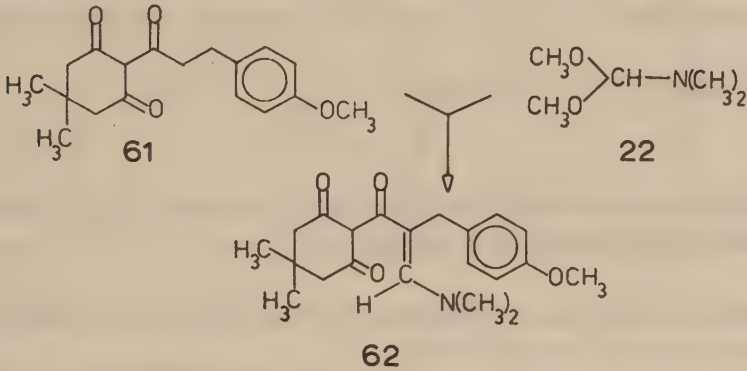


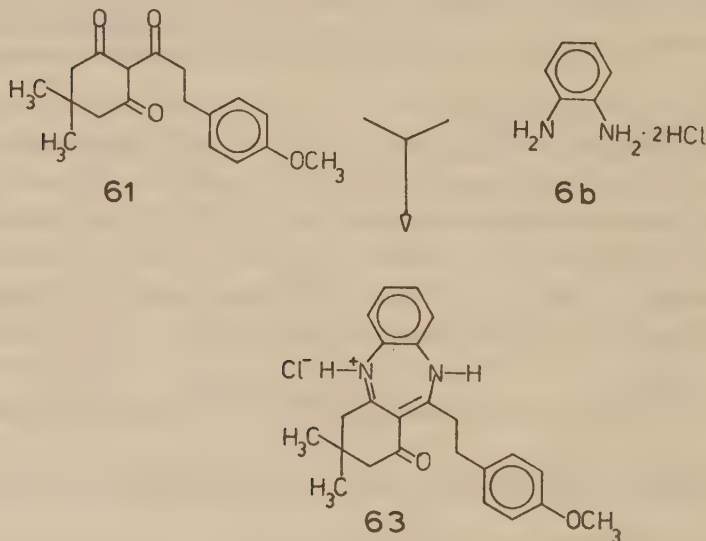
Abb. 13: NMR-Spektrum von 62 in CDCl_3

Im NMR-Spektrum fallen zwei Signale bei $\delta = 3,24$ und $3,30$ ppm auf, die einer rotationsbehinderten $N(CH_3)_2$ -Gruppe zuzuordnen sind. Im Aromatenbereich liegt zwischen $\delta = 6,79$ und $7,40$ ppm ein Signal für ein olefinisches Proton, das zur Enamingruppe gehört. Das Massenspektrum der Verbindung zeigt in Übereinstimmung mit der Formel 62 einen Molpeak von $m/e = 357$ und Bruchstücke mit den Massenzahlen $m/e = 312$ (M^+ minus $NH(CH_3)_2$) und $m/e = 121$ ($CH_2C_6H_4OCH_3$) an.

Ein Ringschluß von 62 gelang nicht.

8. Umsetzung von 2-(4-Methoxy)-dihydro-cinnamoyl-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanon mit o-Phenylendiamin-dihydrochlorid

Durch Umsetzen von 61 mit o-Phenylendiamin-dihydrochlorid (6b) erhielt ich eine dunkelrote, kristalline Substanz.



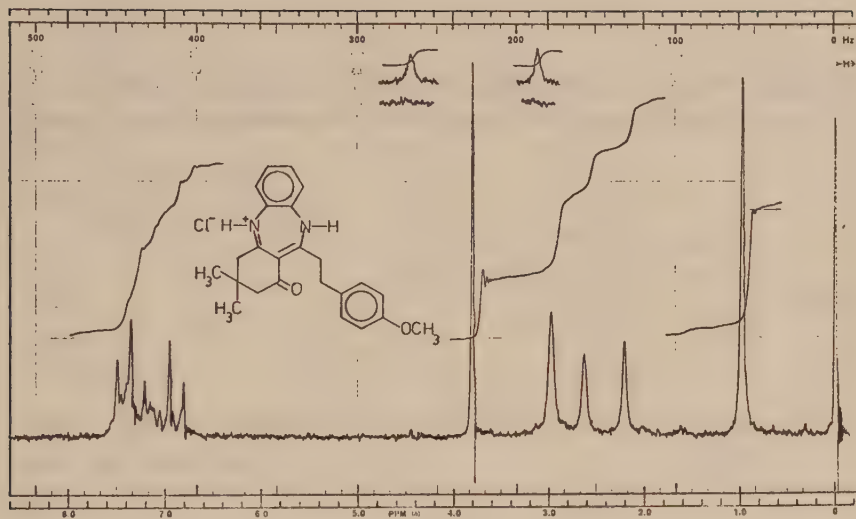
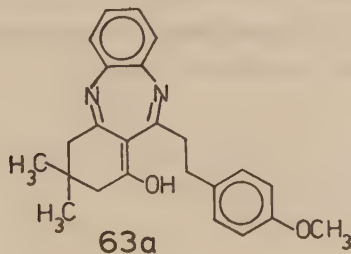


Abb. 14: NMR-Spektrum von 63 in CDCl_3

Das NMR-Spektrum von 63 zeigt Signale bei $\delta = 0,98$ ppm (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,20 ppm (s, CH_2), 2,64 ppm (s, CH_2), 2,98 ppm (s, zweimal CH_2), 3,81 ppm (s, OCH_3), 6,80 - 7,65 ppm (m, $\text{H}_{\text{aromat.}}$) sowie zwei Signale für austauschbare Protonen bei 11,10 ppm und 12,44 ppm (s, N-H). Das Massenspektrum bestätigt mit $m/e = 374$ (ohne HCl) und Peaks mit Massenzahlen bei $m/e = 253$ und bei $m/e = 121$ ($\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$) die Formulierung der Verbindung 63.

Durch Schütteln mit konzentrierter Natronlauge ließ sich aus 63 die Base als gelbe, kristalline Substanz 63a gewinnen.



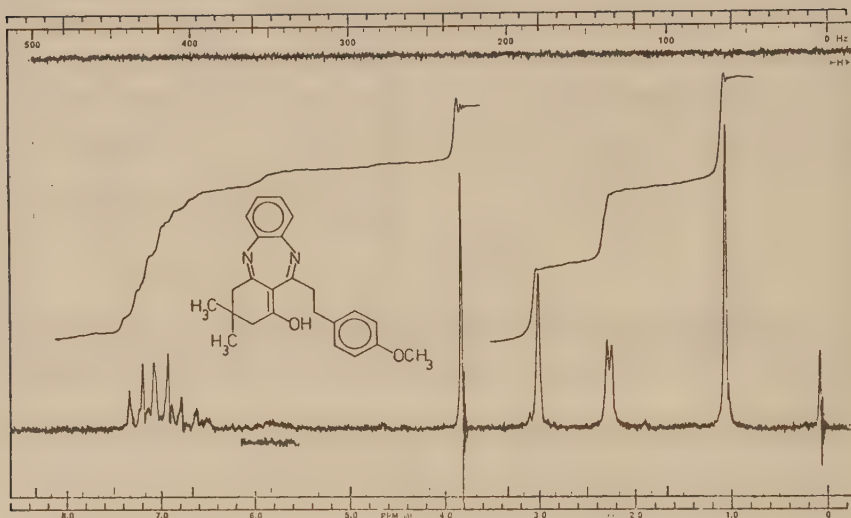
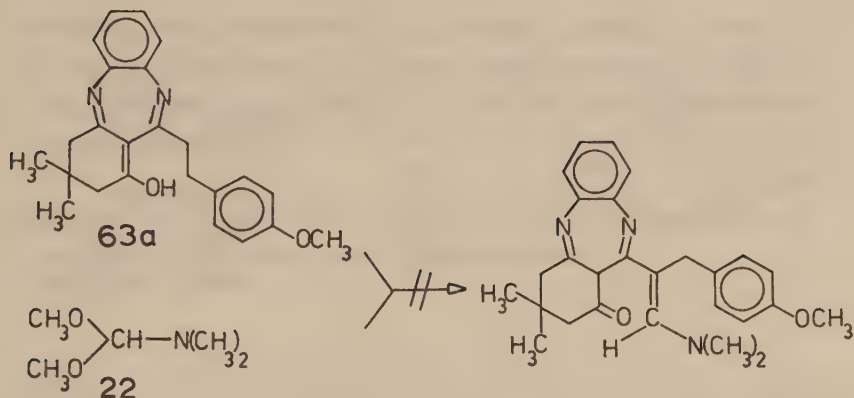


Abb. 15: NMR-Spektrum von 63a in CDCl_3

Vergleicht man die NMR-Spektren der Base 63a und des Hydrochlorids 63, so ist im Spektrum der Base statt der beiden CH_2 -Signale bei $\delta = 2,20$ und $2,64$ ppm ein leicht aufgespaltenes Signal bei $2,27$ ppm zu beobachten; außerdem sind die beiden N-H-Signale bei $\delta = 11,10$ und $12,44$ verschwunden. Bei $\delta = 5,80$ ppm tritt dafür ein neues Signal für ein austauschbares Proton auf, das einer OH-Gruppe zugeordnet werden kann. Damit ist die Base als Methoxyphenyl-cyclohexanobenzodiazepin zu formulieren.

Versuche, 63a mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal (22) zu kondensieren, blieben jedoch ohne das gewünschte Ergebnis.

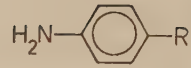
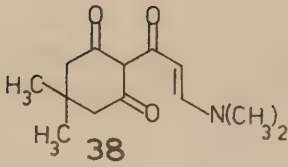


Nach der Reaktion des Hydrochlorids **63** mit dem Amidacetal ließ sich nur die Base **63a** isolieren.

9. Reaktionen von 2-Acetyl-(1-dimethylamino-vinyl)-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexan- dion mit primären Aminen

Umsetzungen von tertiären Enaminen mit primären Aminen unter Bildung von sekundären Enaminen sind bereits von Eiden beschrieben worden⁵⁷⁾. Es lag nahe, eine derartige Reaktion auch mit dem Enamin **38** (vgl. Abschnitt 1) zu versuchen.

Ich erhitzte hierzu **38** mit Anilin (**64**) bzw. p-Anisidin (**64a**) in Xylol. Unter Dimethylamin-Abspaltung entstand eine gelbe Lösung, aus der sich **65** bzw. **65a** als gelbe, kristalline Verbindungen gewinnen ließen.



64, 64a

64 : R=H

64a : R=OCH₃

65 : R=H

65a : R=OCH₃

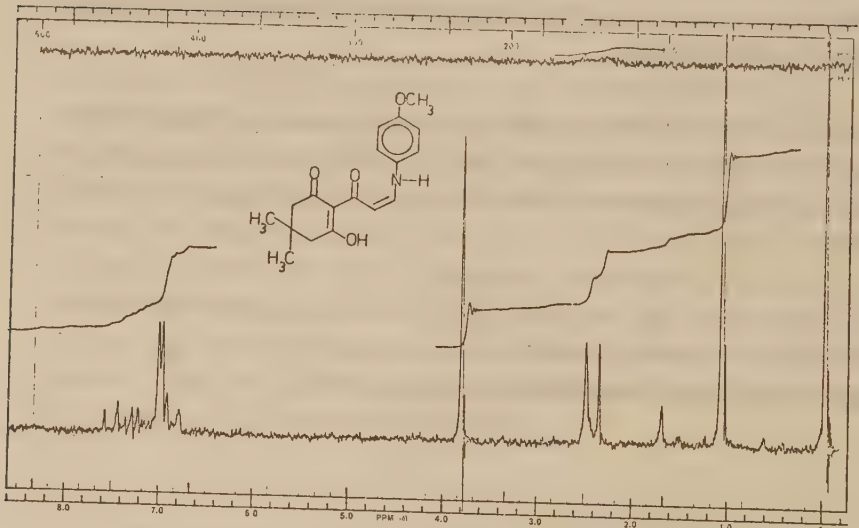
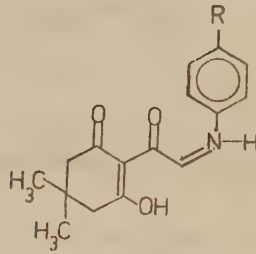


Abb. 16: NMR-Spektrum von 65a in CDCl₃

Das NMR-Spektrum zeigt Signale bei $\delta = 1,08$ ppm (s, $C(CH_3)_2$), 2,38 ppm (s, CH_2), 2,50 ppm (s, CH_2), 3,80 ppm (s, OCH_3) und zwischen 6,70 und 7,80 ppm (m breit, $H_{olefin.}$ und $H_{aromat.}$) sowie bei 8,30 ppm (N-H) und bei 10,40 ppm (breit O-H).

Beim Erhitzen von 65a mit saurem Ionenaustauscher oder Phosphorpentoxid in Xylol entstand eine orangefarbene, kristalline Substanz.

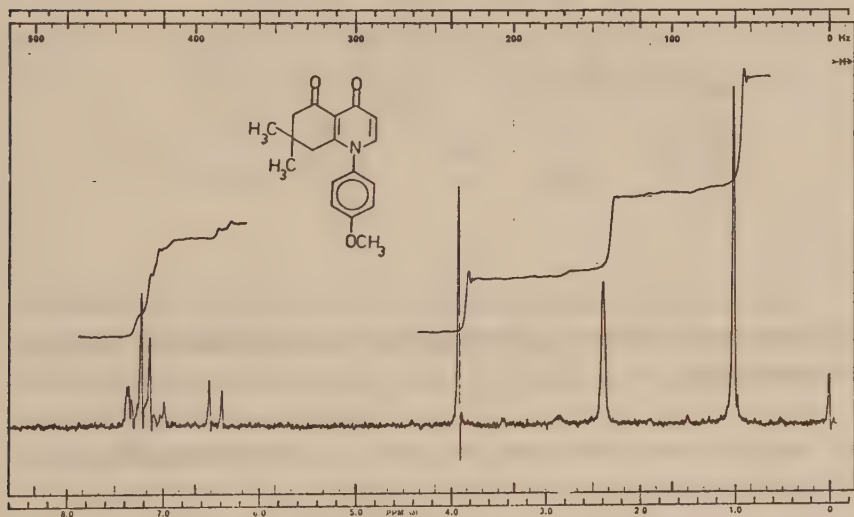
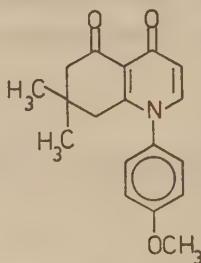


Abb. 17: NMR-Spektrum von 66 in $CDCl_3$

Im Gegensatz zum NMR-Spektrum der Ausgangsverbindung 65a mit je einem Signal bei $\delta = 2,38$ ppm und 2,50 ppm für die beiden CH_2 -Gruppen ist im Spektrum von 66 nur noch ein Signal bei $\delta = 2,39$ ppm für vier CH_2 -Protonen zu sehen. Bei $\delta = 6,48$ ppm tritt ein Dublett für ein olefinisches Proton mit einer Kopplungskonstanten von 7 Hz auf. Das zugehörige zweite Olefinsignal liegt unter

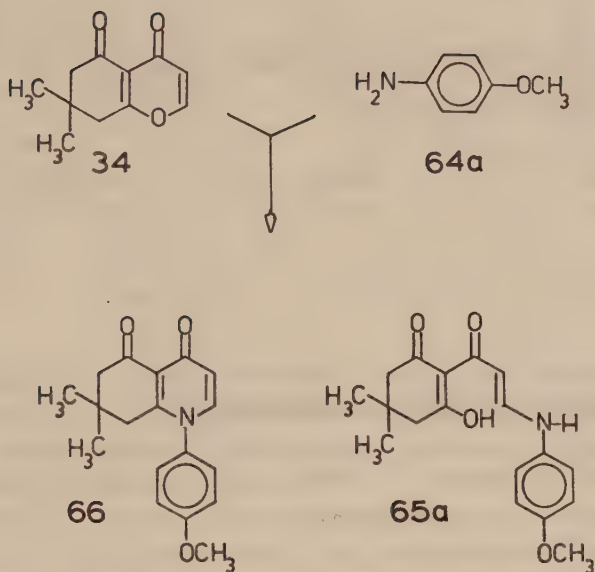
dem aromatischen Multiplett zwischen $\delta = 6,98$ und $7,45$ ppm. Das Massenspektrum liefert neben dem Molpeak von $m/e = 297$ Bruchstücke von $m/e = 282$ (M^+ minus CH_3) und $m/e = 121$ ($\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$). Außerdem fehlen im IR-Spektrum OH- und NH-Banden, so daß der Nachweis der Wasserabspaltung geführt ist und der Verbindung die Formel 66 zukommt.



66

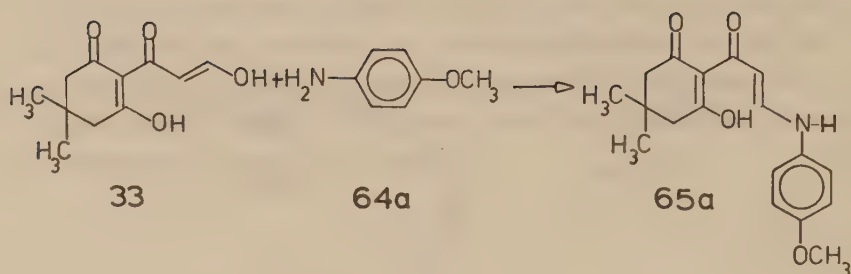
10. Reaktionen von 7,8-Dihydro-7,7-dimethyl-4H-1-benzopyran-4,5(6H)-dion mit primären Aminen

Da, wie im Abschnitt 4 besprochen, das 4-Pyron 34 mit primären Aminen unter Ringöffnung reagierte, untersuchte ich, ob sich aus 34 das Enamin 65 oder unter erneutem Ringschluß das Chinolin-Derivat 66 darstellen ließ.



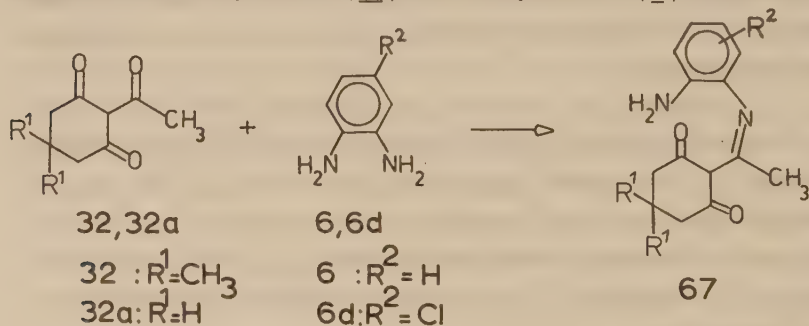
Der Umsatz von **34** mit p-Anisidin (**64a**) in absolutem Äthanol führte nach dem Aufarbeiten nur in etwa 35 % zu **65a**; daneben ließ sich ein Teil der Ausgangsverbindung **34** und eine Reihe weiterer Produkte nachweisen. Setzte man jedoch dem Reaktionsgemisch etwas Eisessig zu, so entstand **65a** als Hauptprodukt neben wenig **66**.

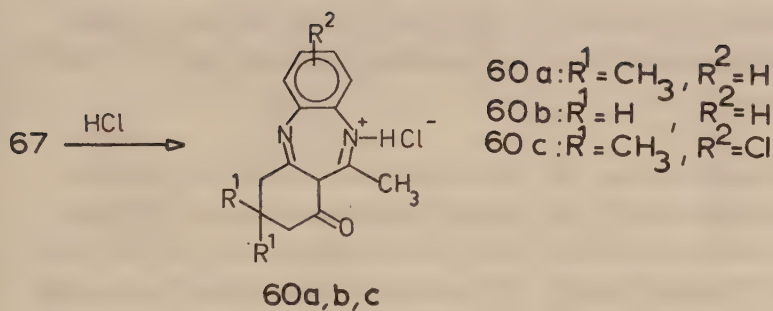
Zur Darstellung von **65a** bot sich außerdem der Umsatz des Hydroxymethylen-Derivats **33** mit p-Anisidin (**64a**) an. Ich erhitzte hierzu **33** und **64a** in Benzol am Wasserabscheider, wobei in 73 prozentiger Ausbeute **65a** entstand. **33** konnte als Zwischenprodukt bei der Synthese von **34** durch Esterkondensation von 2-Acetyldimedon (**32**) mit Ameisensäureäthylester gewonnen werden (vgl. Abschnitt 1).



11. 6,9,9-Trimethyl-cyclohexano-1,5-benzodiazepin-7-one

Zur Synthese von Chromono- bzw. Chinolino-benzodiazepinen wollte ich von 6-Methylcyclohexano-benzodiazepinen des Typs 60 ausgehen. Von Strakov und Mitarbeitern⁵⁸⁾ ist die Darstellung des 6,9,9-Trimethyl-cyclohexano-1,5-benzodiazepinons (60) beschrieben worden. Strakov ging dabei von 2-[α -(2-Aminophenyl)-amino]-äthyliden-5,5-dimethyl-cyclohexan-1,3-dion (67) aus, über dessen Synthese die russischen Autoren keine Angaben machten, das sie aber möglicherweise aus 2-Acetyldimedon (32) und o-Phenylendiamin (6) herstellten.





Ich fand, daß sich 60a einfacher durch Erhitzen von 32 mit o-Phenylendi-amin-dihydrochlorid (6b) in Äthanol darstellen läßt. Die so entstandene Verbindung 60a ist eine dunkelrote, kristalline Substanz, deren NMR-Spektrum zur angegebenen Formel paßt.

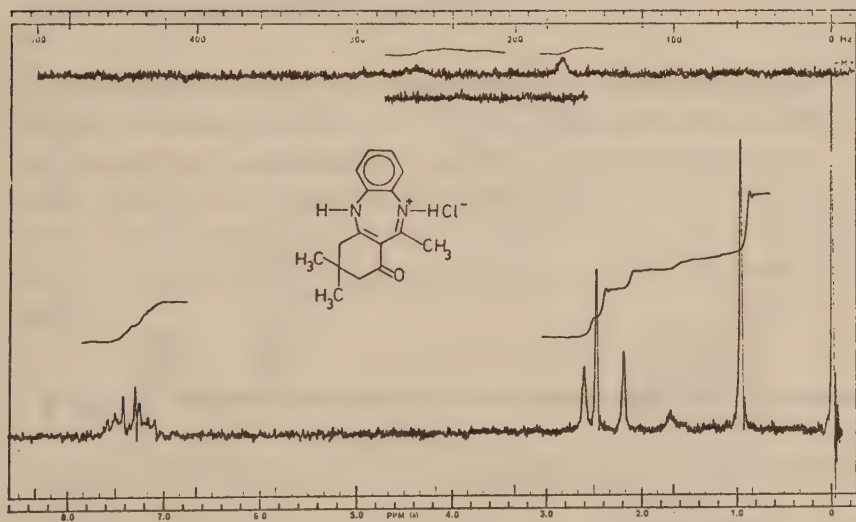


Abb. 18: NMR-Spektrum von 60a in CDCl₃

In gleicher Weise stellte ich die Verbindungen 60b und 60c durch Erhitzen von 2-Acetyl-1,3-cyclohexandion (32a) mit 6b bzw. mit 4-Chlor-o-phenylendiamin-dihydrochlorid (6c) her, wobei das Chloratom bei 60c in 2- oder 3-Stellung stehen kann.

Nach Strakov soll die Base 60 in zwei kristallinen Modifikationen vorkommen: Mit Natronlauge soll aus 60a eine gelbe Verbindung entstehen, durch Einwirkung von Wasser eine "farblose Base". Durch Schütteln von 60a mit konzentrierter Natronlauge entstand in Übereinstimmung mit den Angaben Strakovs eine gelbe Substanz, deren Analysen und Spektren gut zur Formel 60 passen. Durch Einwirkung von verdünnter Natronlauge auf das Hydrochlorid 60a erhielt ich eine farblose Substanz, deren Eigenschaften - Schmelzpunkt, Farbe, UV-Spektrum - mit der von Strakov beschriebenen "farblosen Base" übereinstimmten.

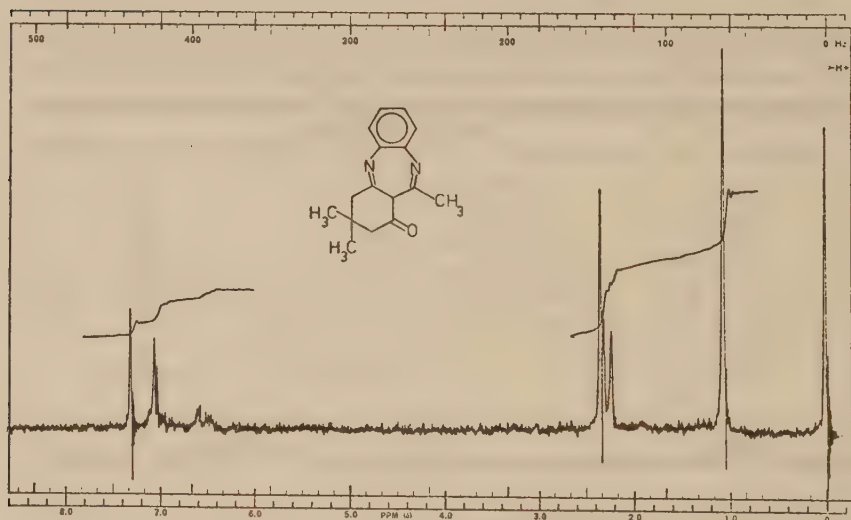


Abb. 19: NMR-Spektrum von 60 in CDCl_3

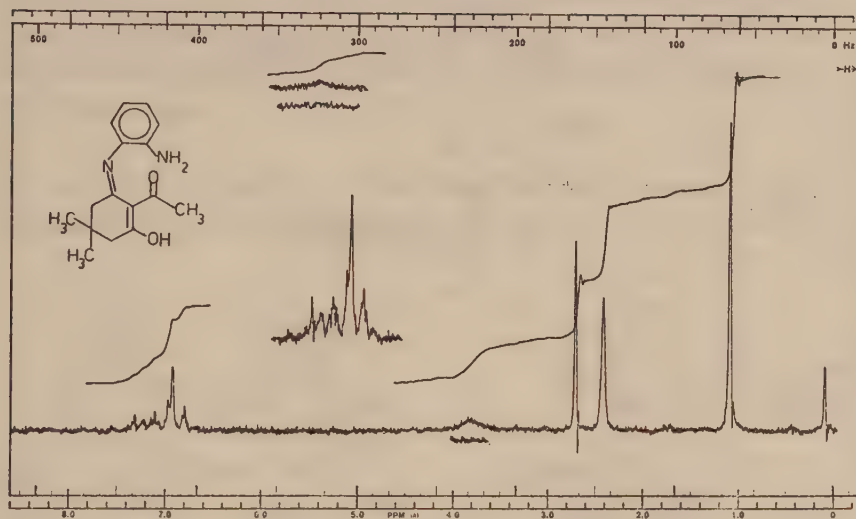
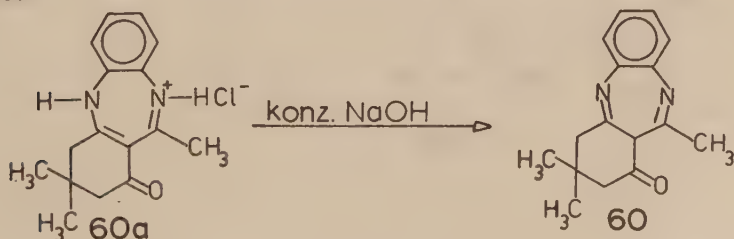
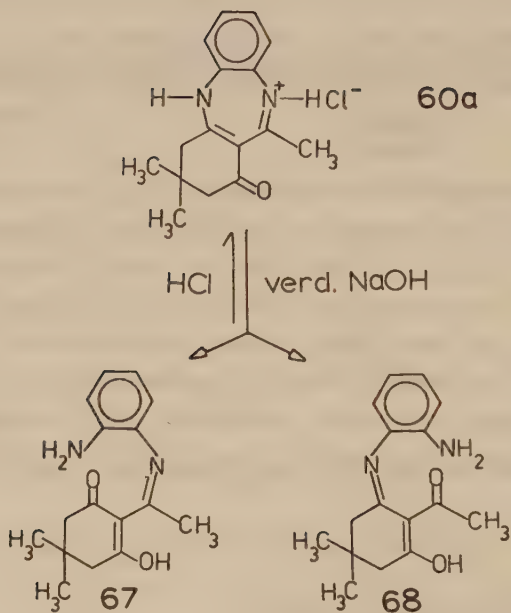


Abb. 20: NMR-Spektrum von 68 in CDCl_3

Das NMR-Spektrum von 68 zeigt neben den erwarteten Signalen für aromatische und aliphatische Protonen bei $\delta = 3,80$ ppm ein Signal für zwei austauschbare Protonen. Dem Massenspektrum nach enthält die isolierte Substanz ein Äquivalent Wasser mehr, als es der Formel 60 entspräche.

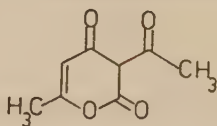
Die Verbindung ist somit als Hydrolyseprodukt nach 67 oder 68 zu formulieren.





Durch Erhitzen des Hydrolyseproduktes in äthanolischer Chlorwasserstoff-Lösung entstand wiederum 60a .

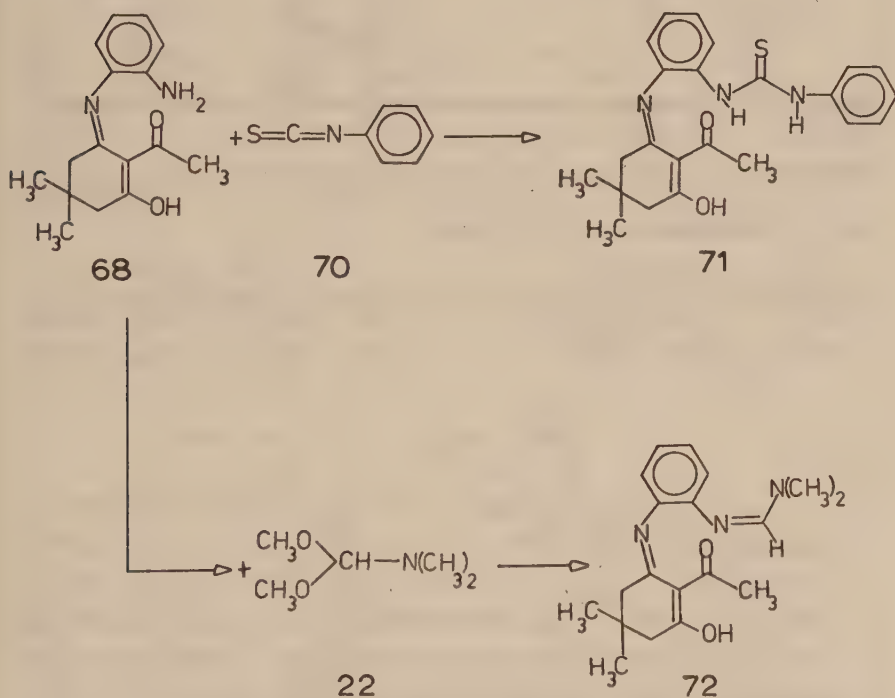
Der Vergleich des NMR-Spektrums von 68 mit den Spektren des Diazepins 60 , von Acetyldimedon (32) und Dehydracetsäure (69) spricht für die Formel 68 .



69

Das Signal bei $\delta = 2,70$ ppm ist der Acetyl-Methylgruppe zuzuordnen, da die Lage dieses Signals gut mit der chemischen Verschiebung der entsprechenden Methylgruppe in den Spektren von 32 ($\delta = 2,65$ ppm) sowie von 69 ($\delta = 2,70$ ppm) übereinstimmt, während das Spektrum von 60 ein Methylgruppen-Signal bei $\delta = 2,38$ ppm zeigt.

68 wurde mit Phenylsenföl (70) sowie Dimethylformamid-dimethylacetal (22) umgesetzt, wobei ein Thioharnstoff-Derivat 71 bzw. ein Amidin 72 entstand.



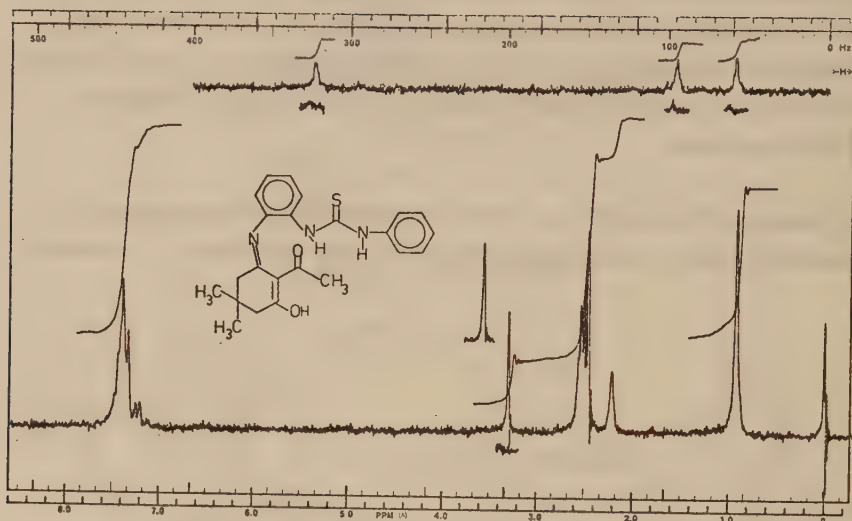


Abb. 21: NMR-Spektrum von 71 in CDCl_3

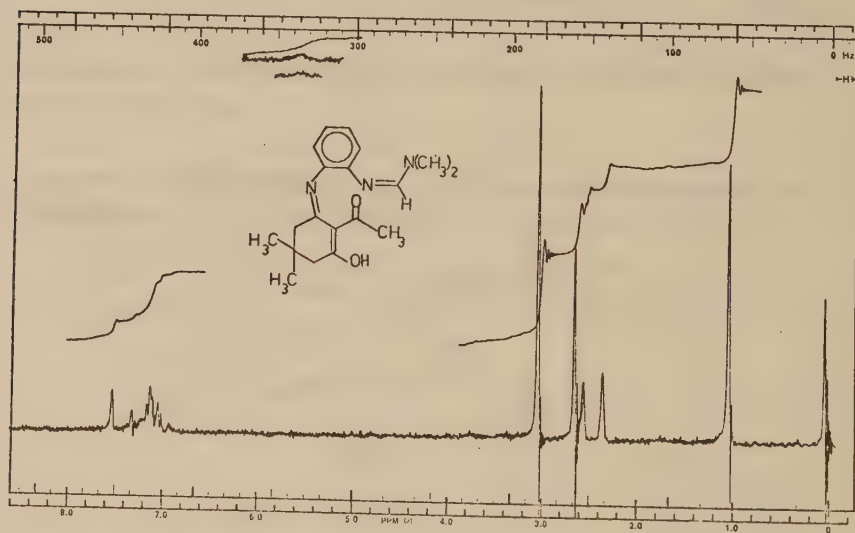
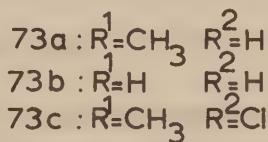
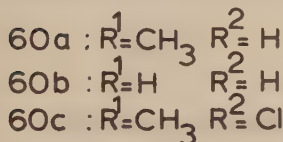
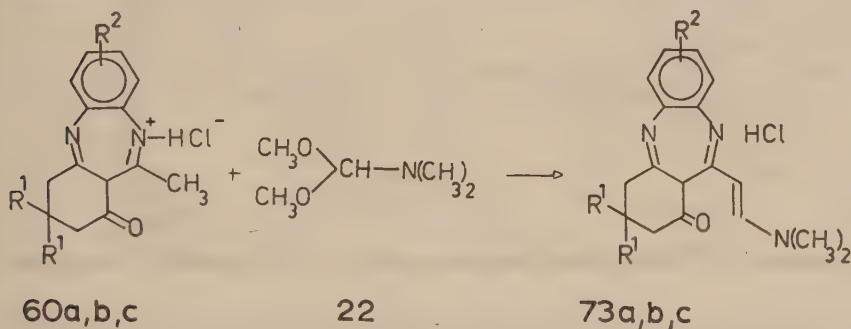


Abb. 22: NMR-Spektrum von 72 in CDCl_3

2. 6-(1-Dimethylamino-vinyl-2)-cyclohexano[1,2:b]3H-1,5-benzodiazepin-7-one

Ich versuchte nun das Cyclohexano-benzodiazepin-hydrochlorid 60a mit 22 umzusetzen, um das Enamin 73a zu erhalten. Nach dem Erhitzen von 60a mit 22 in absolutem Äthanol ließ sich eine orangefarbene, kristalline Substanz isolieren.

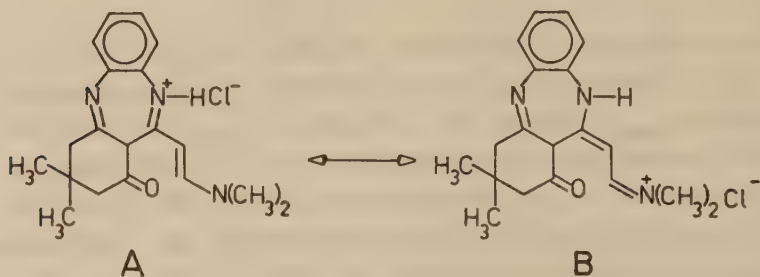


Das NMR-Spektrum zeigt Signale bei $\delta = 1,05 \text{ ppm}$ (s, $C(CH_3)_2$), $2,25 \text{ ppm}$ (s, CH_2), $2,67 \text{ ppm}$ (s, CH_2), $3,28 \text{ ppm}$ (s, $N(CH_3)_2$), $5,24$ und $8,58 \text{ ppm}$ (dd, $J = 13 \text{ Hz}$, H_{olefin}) sowie bei $6,80 - 7,60 \text{ ppm}$ (m, H_{aromat}) und beweist die Reaktion der Methylgruppe: Das im Spektrum von 60a auftretende Signal bei $\delta = 2,48 \text{ ppm}$ fehlt hier. Die Kopplungskonstante der olefinischen Protonen mit $J = 13 \text{ Hz}$ spricht für eine trans-Anordnung in der Formel 73a. Auch das Massenspektrum paßt mit einem Molpeak von $m/e = 308$ (Mol.-Masse ohne HCl) zur angegebenen Formel.



Abb. 23: NMR-Spektrum von 73a in CDCl₃

Die Enamine des Typs 73 lassen sich als Benzodiazepinium- oder als mesomeres Amidinium-hydrochlorid - A oder B - formulieren.



73a

73a ließ sich durch Ausschütteln mit Äther in alkalischer Lösung in die braune, kristalline Base 73d überführen, deren Massenspektrum ($m/e = 309$) und NMR-Spektrum die angegebene Struktur beweisen.

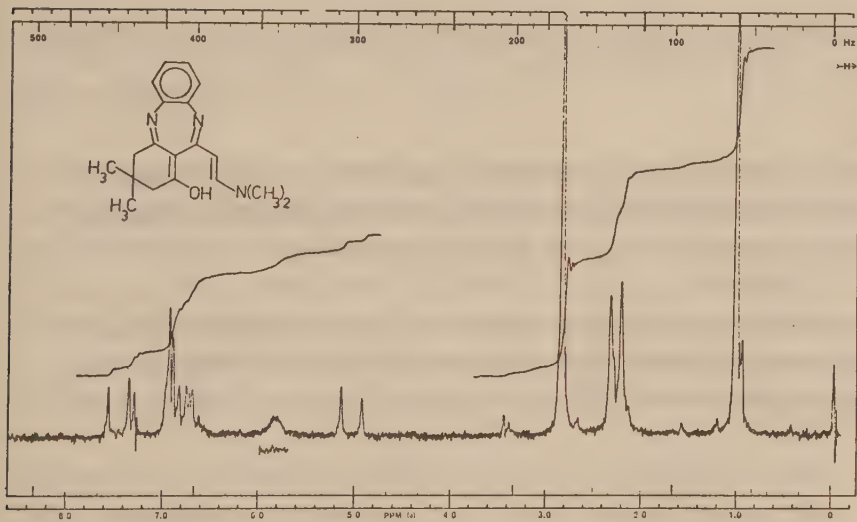
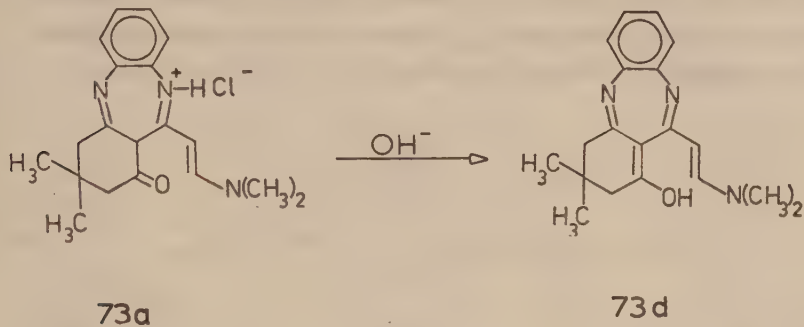
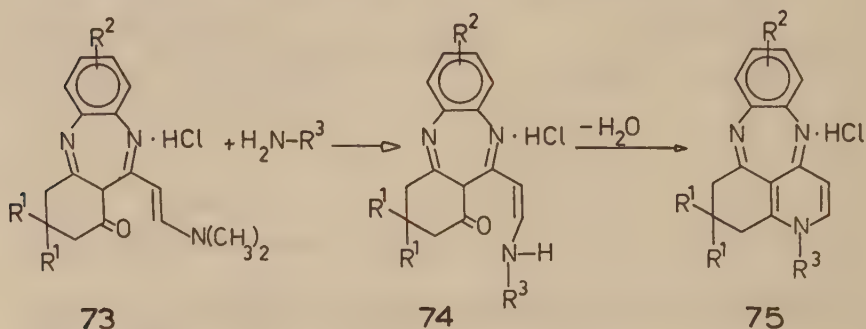


Abb. 24: NMR-Spektrum von 73d in CDCl_3

13. Umsetzung von 6-(1-Dimethylamino-vinyl-2)-cyclohexano[1,2:b]3H-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochloriden mit primären Aminen

Ich versuchte nun die Enamine 73 durch Erhitzen mit primären Aminen unter Amin austausch zu den Enaminen 74 umzusetzen, um dann durch nachfolgende Wasserabspaltung die Chinolino-benzodiazepine 75 darstellen zu können.



Beim Erhitzen von 73a mit p-Anisidin (64a) in absolutem Äthanol unter gleichzeitigem Durchleiten von Stickstoff entstand eine dunkelrote Lösung, aus der nach einiger Zeit eine gelbe, kristalline Substanz ausfiel.

Die Summenformel der Substanz zeigte, daß in 73a Dimethylamin durch Anisidin ersetzt und außerdem ein Äquivalent Wasser abgespalten worden war. Demnach war wie gewünscht 75i gebildet worden.

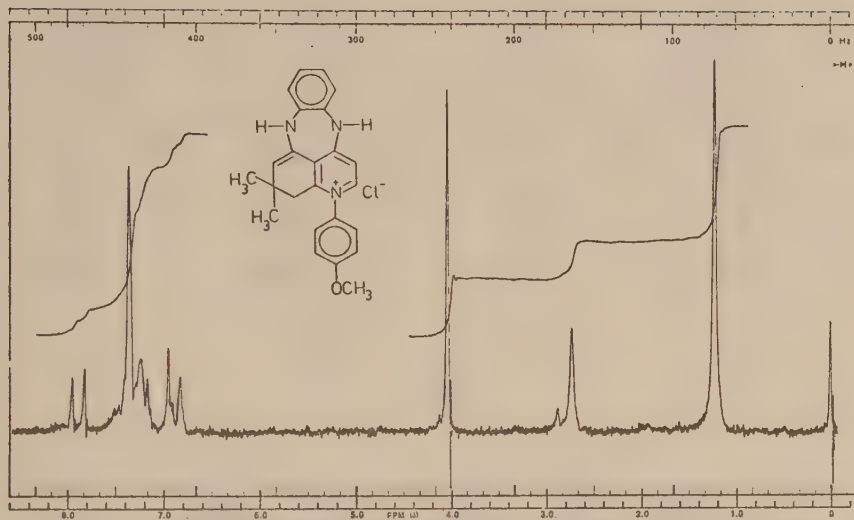
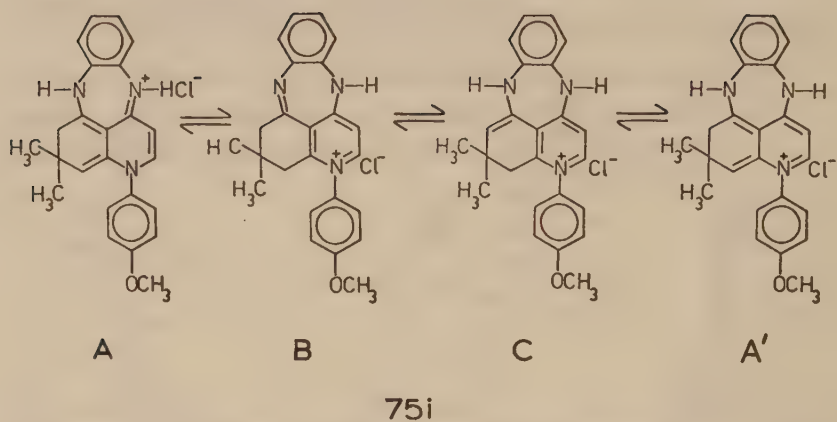


Abb. 25: NMR-Spektrum von 75i in CDCl₃

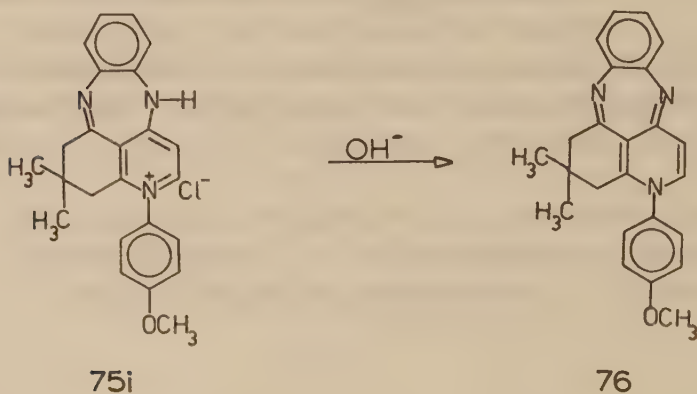
Das NMR-Spektrum paßt mit Signalen bei $\delta = 1,26$ ppm (s, C(CH₃)₂), 2,75 ppm (s, CH₂), 2,90 ppm (s, CH₂ - weniger als zwei Protonen -), 4,08 ppm (s, OCH₃), bei 6,88 und 7,90 ppm (dd, H_{olefin.}, J = 7 Hz) sowie bei 7,10 - 7,90 ppm (m, H_{aromat.}) zu der Chinolino-benzodiazepinformel 75i. Auch das Massenspektrum, das neben dem Molpeak m/e = 369 Bruchstücke mit den Massenzahlen m/e = 354 (M⁺ minus CH₃), m/e = 326 (354 minus CO) und m/e = 246 (M⁺ minus C₆H₄OCH₃) zeigt, spricht für den Ringschluß.

75i wurde als Hydrochlorid gewonnen. Die gelbe Farbe der Verbindung spricht für die Formulierung als Pyridiniumsalz B, C und A' und gegen eine Benzodiazepinium-Formel A, da 1,5-Benzodiazepinium-Salze rot oder violett sind.



Dem NMR-Spektrum zufolge ist ein Gleichgewicht zwischen B, C und A' anzunehmen, da die Integration der Cyclohexan-Signale weniger als vier CH_2 -Protonen entspricht.

Das Hydrochlorid 75i ließ sich durch Zusatz von Natronlauge in die rotbraune, kristalline Base 76 überführen.



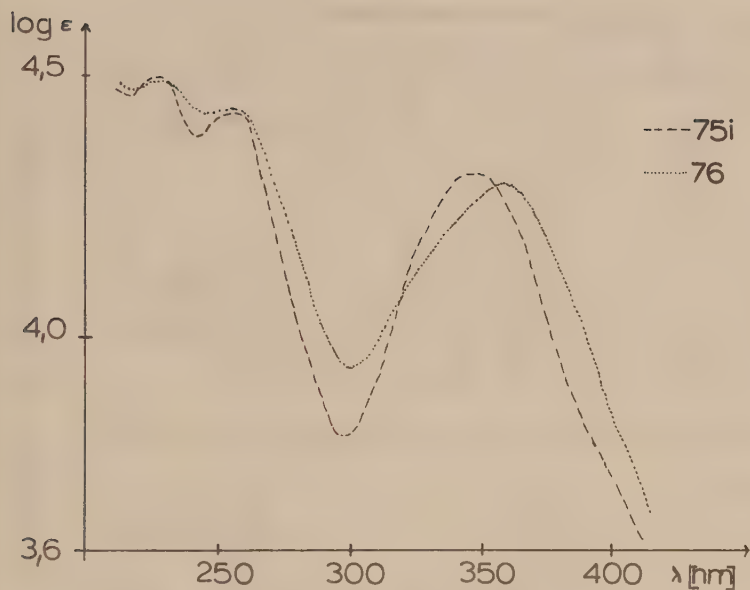
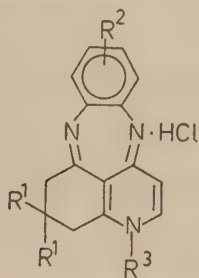


Abb. 26: UV-Spektren vom Salz 75i und der Base 76

Durch Reaktion der Enamine 73 mit Ammoniak, verschiedenen primären aliphatischen und aromatischen Aminen sowie mit Hydrazin-Derivaten wurde eine Reihe von Chinolino-benzodiazepinen hergestellt.



75

Tabelle 2 : Dargestellte Chinolino-benzodiazepine 75

Verbindung	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	C ₆ H ₄ OCH ₃ (p)
b	CH ₃	H	H
c	CH ₃	H	CH ₃
d	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
e	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
f	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ OH
g	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅
h	CH ₃	H	C ₆ H ₅
i	CH ₃	H	C ₆ H ₄ OCH ₃ (p)
k	CH ₃	H	C ₆ H ₄ Cl (p)
l	CH ₃	H	NH ₂
m	CH ₃	H	NHC ₆ H ₅
n	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂
o	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ NHCH ₃
p	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ NHCH ₃
q	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -Piperazin
r	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ -Piperazin
s	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂
t	CH ₃	Cl	C ₆ H ₄ OCH ₃ (p)

Tabelle 3: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der dargestellten Chinolino-benzodiazepine 75, gemessen in CF_3COOD
(δ -Werte, ppm)

75	$-\text{CH}_2-$ (C-9, C-11)	$-\text{CH}_3$	R^3 (ohne $\text{H}_{\text{aromat.}}$)	H (C-6, C-7)	$\text{H}_{\text{aromat.}}$
a	m (br) 2,00 - 2,40; 2,70 - 3,40	-	s 4,10 ($=\text{OCH}_3$)	d 7,08; d 7,95 (J = 7 Hz)	m 6,9 - 7,7
b	s 2,75; s 2,90	s 1,30	-	d 6,88; d 7,95 (J = 7 Hz)	m 7,1 - 7,6
c	s 3,00; s 3,15	s 1,39	s 3,98	d 6,95; d 7,98 (J = 7 Hz)	m 7,2 - 7,7
d	s 2,89; s 3,18	s 1,35	m 3,92; m 4,89; s 3,24 ($=\text{N}(\text{CH}_3)_2$)	d 6,90; d 8,18 (J = 7 Hz)	m 7,2 - 7,6
e	s 2,90; s 3,24	s 1,38	m 3,92; m 4,90; t 1,55; q 3,58	d 8,20 (J = 7 Hz)	m 6,8 - 7,9
f	s 2,98; s 3,21	s 1,39	m 4,20 - 5,00	d 8,10 (J = 7 Hz)	m 6,8 - 7,5
g	s 2,90; s 3,15	s 1,26	s 5,45 ($=\text{NCH}_2-$)	d 6,94; d 8,00 (J = 7 Hz)	m 7,1 - 7,8

Tabelle 3 (Fortsetzung)

75	-CH ₂ - (C-9, C-11)	-CH ₃	R ³ (ohne H _{aromat.})	H (C-6, C-7)	H _{aromat.}
h	s 2,77	s 1,28	-	d 6,92; d 7,90 (J = 7 Hz)	m 7,1 - 8,0
i	s 2,75; s 2,90	s 1,26	s 4,08 (=OCH ₃)	d 6,88; d 7,90 (J = 7 Hz)	m 7,1 - 7,6
k	s 2,79; s 2,95	s 1,30	-	d 6,96; d 7,90 (J = 7 Hz)	m 6,9 - 7,8
l	s 2,90; s 3,50	s 1,32	-	d 6,98; d 8,35 (J = 7 Hz)	m 7,4 - 8,0
m	s 3,01; s 3,32	s 1,38	-	d 8,05 (J = 7 Hz)	m 6,8 - 7,6
n	s 3,25	s 1,15	s 2,90 (=N(CH ₃) ₂)	d 7,75; d 8,48 (J = 7 Hz)	m 6,8 - 7,6
o	s 3,10	s 1,30	m 3,68 - 4,10 (CH ₂) m 4,66 - 5,20 (CH ₂)	d 8,20 (J = 7 Hz)	m 6,8 - 7,6

Tabelle 3 (Fortsetzung)

75	$-\text{CH}_2^-$ (C-9, C-11)	$-\text{CH}_3$	R^3 (ohne H aromat.)	H (C-6, C-7)	H aromat.
p	s 3,15	s 1,39	s 3,10 (CH_2) s 3,15 (NCH_3) m 3,60 - 4,20 (CH_2) m 4,70 - 5,10 (CH_2)	d 8,20 (J = 7 Hz)	m 6,8 - 7,8
q	m 2,85 - 3,50	s 1,20	m 3,90 - 4,50 (Piperazin) m 4,60 - 5,40 (CH_2)	unter den aromat. Protonen	m 6,8 - 8,4
r	unter einem Multipllett im Bereich von 2,80 - 3,50	s 1,40	m 3,80 - 4,50 (Piperazin + CH_2) m 4,60 - 5,40 (CH_2)	unter den aromat. Protonen	m 6,8 - 8,4
s	s 3,18	s 1,38	s 3,25 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) m 3,60 - 4,25 (CH_2) m 4,70 - 5,10 (CH_2)	d 8,20 (J = 7 Hz)	m 6,7 - 7,6
t	s 2,80	s 1,25	s 4,10 (= OCH_3)	d 6,90; d 7,90 (J = 7 Hz)	m 6,8 - 8,0

Allgemein läßt sich feststellen, daß die Chinolinobenzodiazepin-hydrochloride sehr ähnliche Eigenschaften besitzen: es sind gelbe, kristalline Verbindungen mit Schmelzpunkten von über 200°C , deren NMR-Spektren weitgehend übereinstimmen. Beim Wechsel des Lösungsmittels von CF_3COOD zu DMSO-d_6 verändern sie sich in charakteristischer Weise, wie am Spektrum von 75f gezeigt werden soll.

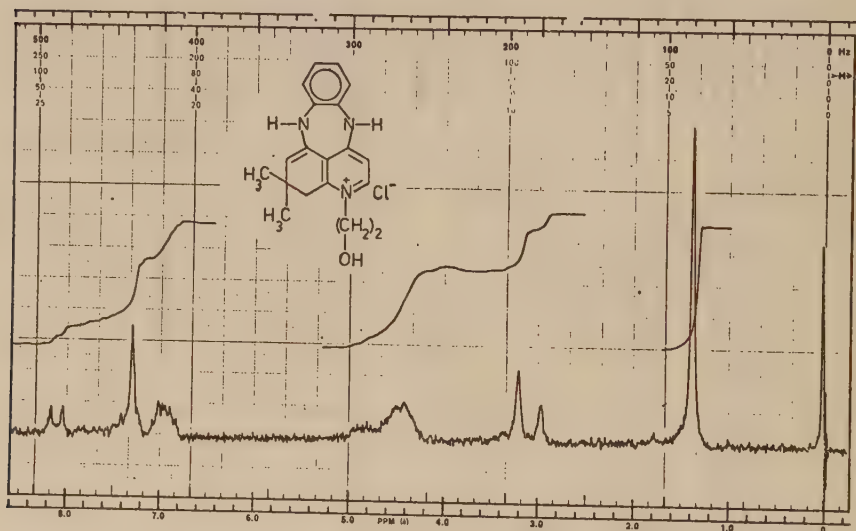


Abb. 27: NMR-Spektrum von 75f in CF_3COOD

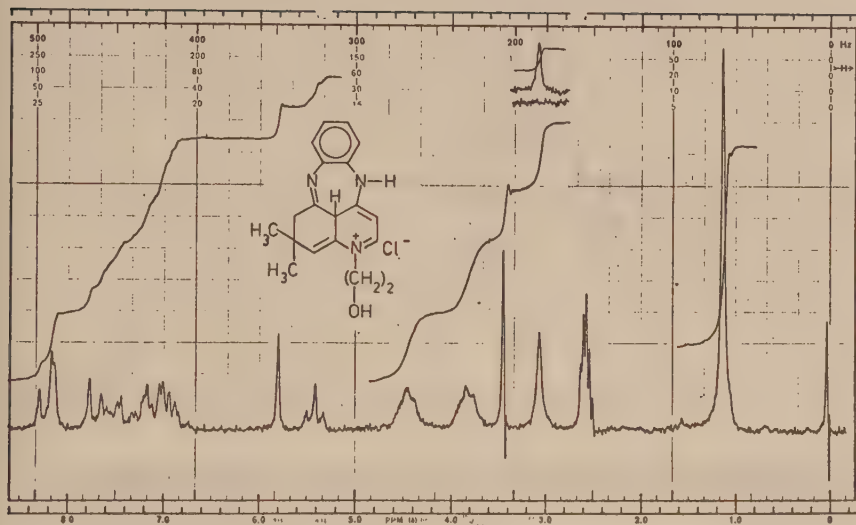
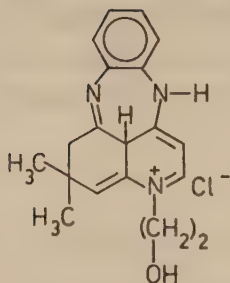


Abb. 28: NMR-Spektrum von **75f** in DMSO- d_6

In CF_3COOD liegen die Singulets der beiden CH_2 -Gruppen in 9- und 11-Stellung - in Übereinstimmung mit der Formulierung der tautomeren Formeln von **75i** nach B, C und A' - bei $\delta = 2,98$ ppm (etwas weniger als 2 Protonen) und bei $\delta = 3,21$ ppm (2 Protonen). In DMSO- d_6 tritt nur ein Singulett für zwei CH_2 -Protonen bei $\delta = 3,08$ ppm auf, während im Aromatenbereich ein Proton mehr angezeigt wird, was auf die vollständige Ausbildung einer Doppelbindung schließen läßt. Bei $\delta = 5,80$ ppm tritt ein Singulett für ein nicht austauschbares Proton auf. Ein Signal für ein einzelnes Proton mit einer ähnlichen chemischen Verschiebung trat schon im NMR-Spektrum von **59a** (formuliert nach A') auf, so daß für **75f** in DMSO- d_6 folgende Struktur angenommen werden kann:



75f

14. 8-(4-Methoxyphenyl)-chinolinium-[4,5:b,c]-1,5-dihydro-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Die im Cyclohexanring unsubstituierte Verbindung 75a ließ sich durch Erhitzen mit Palladium/Kohlenstoff in Dioxan zum Chinolino-dihydrobenzodiazepin-hydrochlorid 77 dehydrieren⁵⁹⁾.

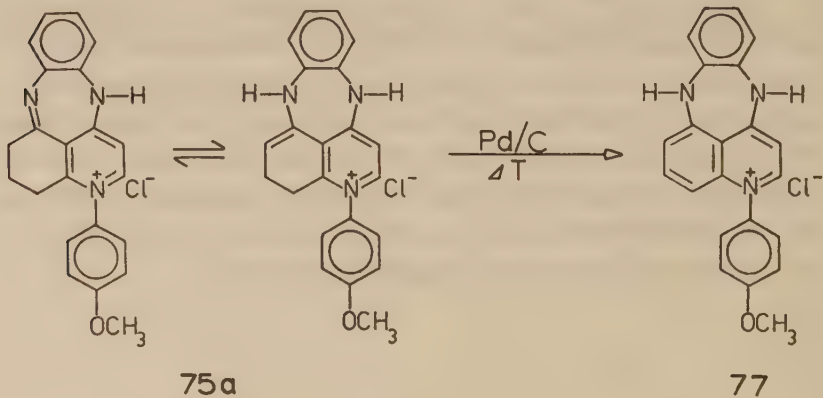


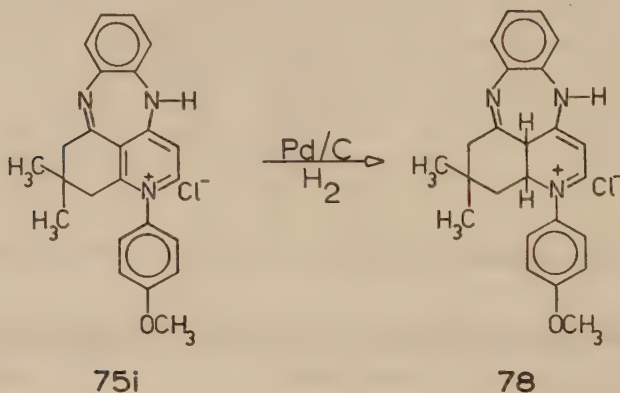


Abb. 29: NMR-Spektrum von 77 in CF_3COOD

Die im NMR-Spektrum von 75a bei $\delta = 2,00 - 2,40$ sowie bei $2,70 - 3,30$ ppm zu beobachtenden Signale für die aliphatischen Protonen fehlen im Spektrum von 77, während im aromatischen Bereich zwei Protonen mehr angezeigt werden.

15. Hydrierung des (1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-(4-methoxyphenyl)-10,10-dimethyl-[4,5:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorids

75i addierte in Eisessig in Gegenwart von Palladium/Kohlenstoff ein Äquivalent Wasserstoff, wobei die gelbe, kristalline Verbindung 78 entstand.



Im NMR-Spektrum von 78 ist ein Dublett bei $\delta = 8,10$ ppm ($J = 7$ Hz) zu beobachten; dies spricht dafür, daß die Doppelbindung zwischen der Stellung 8a und 11b hydriert wurde.

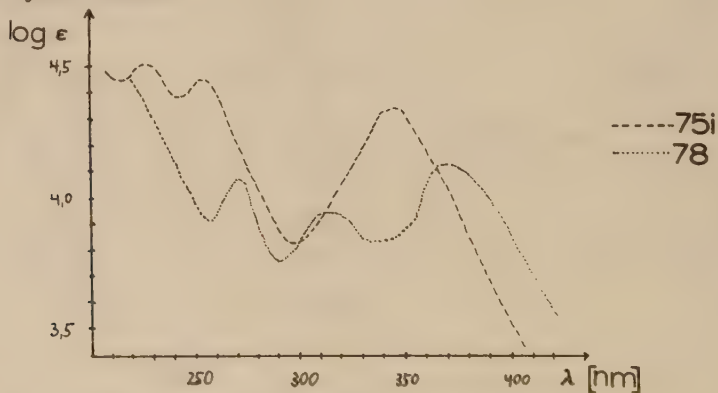
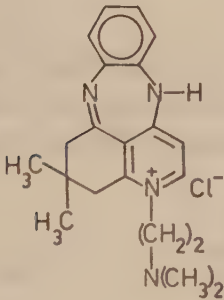


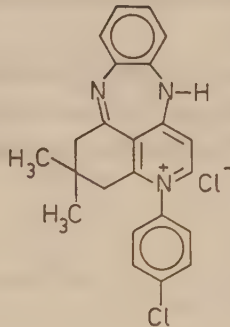
Abb. 30: UV-Spektren von 75i und 78

16. Pharmakologische Untersuchungen⁺⁾

Die Verbindungen 75d und 75k wurden einer ersten pharmakologischen Prüfung unterzogen.



75d



75k

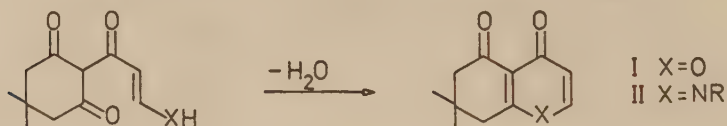
Die Verbindungen zeigten neuroleptische Eigenschaften und waren antihistamin wirksam. 75k war noch zusätzlich leicht antiserotonin und spasmolytisch wirksam. (gegen BaCl₂ am isolierten Meerschweinchen-Ileum). Bei 75d wurde eine blutdrucksenkende Wirkung im akuten Kreislaufversuch an der narkotisierten Katze festgestellt.

⁺⁾ Herrn Dr. med. P.R. Bock, Leiter der Abteilung Pharmakologie und experimentelle Therapie der Dr. Thiemann GmbH, danke ich für die pharmakologischen Untersuchungen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden Untersuchungen zur Darstellung von Cyclohexano-pyrandionen und -dihydropyridindionen sowie von hydrierten Chromono- bzw. Chinolino-benzodiazepinen beschrieben.

Die Synthese von Cyclohexano-pyrandionen gelingt - wie bereits beschrieben - durch Cyclisieren von (2-Formyl-acetyl)-cyclohexandionen. Einfacher lassen sich diese Verbindungen aus Acetyldimedon und Formamidacetalen herstellen.

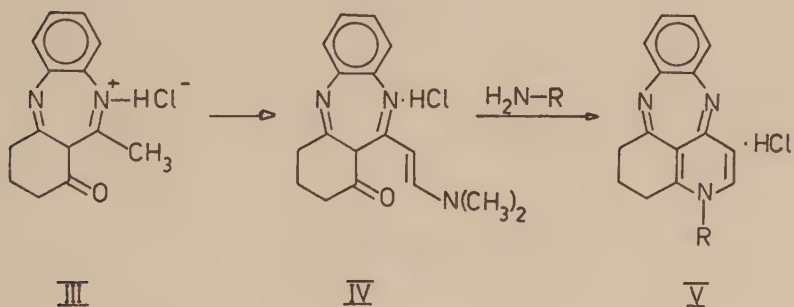


Chinolin-Derivate des Typs II entstehen beim Umsetzen der Enaminoketone mit primären Aminen.

2-Phenyl-Derivate können aus 2-Cinnamoyl-cyclohexanon durch Oxidation gewonnen werden.



Zur Synthese von Chinolino-diazepinen V kann man von Methylcyclohexano-diazepinen III ausgehen, die sich mit Amidacetalen zu den Enaminen IV umsetzen lassen. Diese cyclisieren durch Reaktion mit primären Aminen.



Ein Ringschluß zu Chromono-diazepinen gelang nicht.

Zwei der Chinolino-diazepin-Derivate wurden pharmakologisch getestet und zeigten im Tierversuch neuroleptische, spasmolytische und blutdrucksenkende Wirkung.

PRAKTISCHER THEIL

Für ihre Mitarbeit im Labor danke ich Fräulein Caunits. Bei Frau Stekker möchte ich mich für die Aufnahme der NMR-Spektren sowie für die Durchführung der C,H,N-Analysen und bei Herrn Dr. Lerche für die Anfertigung der Massenspektren bedanken.

INHALTSVERZEICHNIS

Allgemeine Angaben	88
Darstellung von Ausgangsverbindungen	
1. Dimedon (<u>28</u>)	89
2. N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal (<u>22</u>)	89
Darstellung der beschriebenen Verbindungen	
2-Acetyldimedon (<u>32</u>)	90
2-Acetylcyclohexandion-1,3 (<u>32a</u>)	90
2-(Formylacetyl)-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion (<u>33</u>)	90
7,8-Dihydro-7,7-dimethyl-4H-1-benzopyran-4,5(6H)-dion (<u>34</u>)	91
2-Acetyl-(1-dimethylamino-vinyl-2)-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion (<u>38</u>) ..	91
1-Propionsäure-5,5-dimethyl-3-on-1-cyclohexenylester (<u>39</u>)	91
2-Propionyldimedon (<u>40</u>)	92
7,8-Dihydro-3,7,7-trimethyl-4H-benzopyran-4,5(6H)-dion (<u>42</u>)	92
1-Zimtsäure-5,5-dimethyl-3-on-1-cyclohexenylester (<u>46</u>)	92
2-Cinnamoyl-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion (<u>43</u>)	93
2-(4-Methoxy)-cinnamoyl-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion (<u>43a</u>)	94
5,5-Dimethyl-3-N-morpholincyclohex-2-en-1-on (<u>49</u>)	94
2-(4-Methoxy)-cinnamoyl-5,5-dimethyl-1,3,4-cyclohexantrion (<u>50</u>)	95
7,8-Dihydro-7,7-dimethyl-2-(4-methoxyphenyl)4H-benzopyran-4,5(6H)- dion (<u>44a</u>)	95
2,3,4a,6,7,8,8a-Heptahydro-7,7-dimethyl-4H-1-benzopyran-4,5-dion (<u>56</u>) ..	96
2,3,4a,6,7,8,8a-Heptahydro-10,10-dimethyl-4H-1-benzopyrano- [4,5:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid (<u>57</u>)	96

6-[1-(4-Methoxyphenyl)-vinyl-2]-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid (<u>59a</u>)	97
6-[1-(4-Methoxyphenyl)-vinyl-2]-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b,c] 3H-(2- bzw. 3-nitro)-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid (<u>59b</u>)	97
6-[1-(4-Methoxyphenyl)-vinyl-2]-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin-7-on (<u>59c</u>)	98
2-(4-Methoxy)-dihydro-cinnamoyl-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion (<u>61</u>) ..	98
2-(4-Methoxy)-2-(1-dimethylamino-vinyl-2)-dihydro-cinnamoyl-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion (<u>62</u>)	99
6-(4-Methoxy)-dihydro-cinnamoyl-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid (<u>63</u>)	99
6-(4-Methoxy)-dihydro-cinnamoyl-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin-7-on (<u>63a</u>)	100
2-Acetyl-(1-anilino-vinyl-2)-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion (<u>65</u>)	100
2-Acetyl-(1-anisidin-vinyl-2)-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion (<u>65a</u>) ...	101
1-(4-Methoxyphenyl)-6,7,8-trihydro-7,7-dimethyl-chinolono-4,5-dion (<u>66</u>)	101
6,9,9-Trimethyl-cyclohexano-[1,2:b] 3H-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid (<u>60a</u>)	101
6,9,9-Trimethyl-cyclohexano-[1,2:b] 3H-1,5-benzodiazepin-7-on (<u>60</u>) ..	102
6,9,9-Trimethyl-cyclohexano-[1,2:b] 3H-(2- bzw. 3-chlor)-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid (<u>60c</u>)	102
6-Methyl-cyclohexano-[1,2:b] 3H-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid (<u>60b</u>)	103
2-Acetyl-3-(2-aminophenyl)-imino-5,5-dimethyl-1-cyclohexanon (<u>68</u>) ...	103

2-Acetyl-3-(2-aminophenyl-N-phenylthioharnstoff)-imino-5,5-dimethyl-1-cyclohexanon (<u>71</u>)	103
2-Acetyl-3-[2-aminophenyl-N-(1-dimethylamino-vinyl-2)]-imino-5,5-dimethyl-1-cyclohexanon (<u>72</u>)	104
6-(1-Dimethylamino-vinyl-2)-cyclohexano-[1,2:b] 3H-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid (<u>73b</u>)	104
6-(1-Dimethylamino-vinyl-2)-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b] 3H-1,5-benzodiazepin-7-on (<u>73d</u>)	105
6-(1-Dimethylamino-vinyl-2)-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b] 3H-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid (<u>73a</u>)	105
6-(1-Dimethylamino-vinyl-2)-9,9-cyclohexano-[1,2:b] 3H (2- bzw. 3-chlor) -1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid (<u>73c</u>)	105
Chinolino-benzodiazepin-hydrochloride (<u>75a - 75t</u>)	106
(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-(4-methoxyphenyl)-10,10-dimethyl-[4,5:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin (<u>76</u>)	112
8-(4-Methoxyphenyl)-chinolinium-[4,5:b,c] -1,5-dihydro-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid (<u>77</u>)	112
(1,4,4a,5,6,7,8,8a-Octahydrochinolino)-8-(4-methoxyphenyl)-10,10-dimethyl-[4,5:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid (<u>78</u>)	113

Allgemeine Angaben

1. Physikalische Meßgeräte

Schmelzpunkte	Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli, Hersteller W. Büchi, Flawil/Schweiz
UV-Spektren	UV-Spektralphotometer PM Q II, Hersteller Carl Zeiss, Oberkochen/Württ.
IR-Spektren	IR-Spektrophotometer Infracord 247, Hersteller Perkin-Elmer, Überlingen
NMR-Spektren	Kernresonanzspektrometer T-60, Hersteller Varian
Massenspektren	Massenspektrometer CH 7, Hersteller Varian
C,H,N-Analysen	C,H,N-Analyser, Modell 185, Hersteller Hewlett und Packard (Ein Teil der Elementaranalysen wurde von der Firma I. Beetz, Kronach, ausgeführt.)

2. Spektraldaten

Soweit nichts anderes angegeben ist, beziehen sich die Spektraldaten bei den UV-Spektren auf methanol. Lösungen und bei den IR-Spektren auf KBr-Preßlinge.

Als innerer Standard bei den NMR-Spektren wurde Tetramethylsilan verwendet, die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt nach der δ -Skala in ppm.

3. Schmelzpunkte, Ausbeuten

Die Schmelzpunktwerte (in $^{\circ}\text{C}$) wurden nicht korrigiert.

Die Angaben über die Ausbeuten beziehen sich auf einmal umkristallisierte und getrocknete Substanzen.

Darstellung von Ausgangsverbindungen

1. Dimedon

Nach beschriebenem Verfahren⁶²⁾ wie folgt variiert:

Zu einer Lösung von 23 g (1 mol) Natrium in 400 ml absol. Äthanol wurden 160 g (1 mol) Malonsäurediäthylester und 98 g (1 mol) frisch destilliertes Mesityloxid (Sdp. 126 - 131 °C) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. rückflußgekocht, wobei darauf geachtet werden mußte, daß sich der an der Glaswand abscheidende Niederschlag nicht braun verfärbte. Nach Zugabe von 700 g 18 proz. KOH wurde erneut 6 Std. auf Siedetemperatur erhitzt. Die entstandene gelbe Lösung wurde in der Wärme mit verd. HCl (spez. Gew. 1,055) bis zur sauren Reaktion (Lackmus) versetzt.

Vor der Weiterverarbeitung wurde der Äthylalkohol abdestilliert, bis der Siedepunkt mindestens 94 °C betrug. Die neutral bis alkalisch reagierende Lösung wurde mit konz. HCl auf Methylorange eingestellt und einige Minuten aufgekocht. Das abgeschiedene Dimedon wurde abgesaugt und mit Eiswasser zweimal gewaschen. Zur weiteren Reinigung wurde das Rohprodukt zweimal in je 150 ml Aceton suspendiert und kurz aufgekocht. Das so vorgereinigte Dimedon wurde aus 400 ml Aceton umkristallisiert.

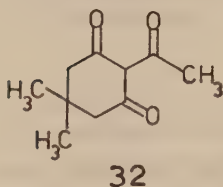
Farblose Kristalle, Schmp 146 - 148 °C (Lit. 147 - 148 °C), Ausb. 120 - 135 g (86 - 96 %), $C_8H_{11}O_2$

2. N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal

Nach einem von Brederick³³⁾ angegebenen Verfahren.

Darstellung der beschriebenen Verbindungen

2-Acetyldimedon



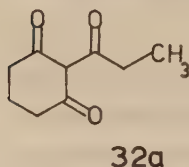
Nach Dieckmann²⁸⁾ wurden 70,0 g (0,5 mol) Dimedon (28) mit 200 ml Acetanhydrid und 2,0 g Natriumacetat 20 Std. erhitzt. Es wurde durch Destillation gereinigt.

Farblose Kristalle, Schmp. 36 °C (Schmp. Lit. 36 °C), Sdp. 63 - 68 °C / 14 Torr, Ausb. 40 g (45 %). $C_{10}H_{14}O_3$

Ber.: 65,91 % C 7,74 % H Mol.-Masse 182,1

Gef.: 65,79 % C 7,81 % H Mol.-Masse 182 (ms)

2-Acetylcyclohexandion-1,3



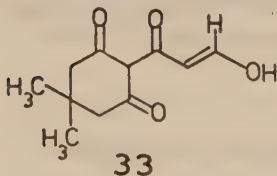
Darstellung analog 32 .

Farblose Kristalle, Schmp. 29 - 32 °C (Schmp. Lit.⁶⁰⁾ 30 - 32 °C), Sdp. 63 - 68 °C / 0,1 Torr, Ausb. 36,9 g (48 %). $C_8H_{10}O_3$

Ber.: 62,32 % C 6,53 % H Mol.-Masse 154,1

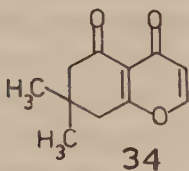
Gef.: 62,24 % C 6,68 % H Mol.-Masse 154 (ms)

2-(Formylacetyl)-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion



Nach dem von Sellstedt beschriebenen Verfahren²⁶⁾.

7,8-Dihydro-7,7-dimethyl-4H-1-benzopyran-4,5(6H)-dion



Methode I

Nach dem von Sellstedt beschriebenen Verfahren²⁶⁾.

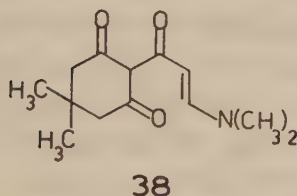
Methode II

4,74 g (20 mmol) 38 wurden mit 2,0 g saurem Ionenaustauscher (Levasorp AC-10, Bayer) 24 Std. in Xylol zum Sieden erhitzt. Die filtrierte Lösung wurde eingedampft, der Rückstand säulenchromatographisch (Säule : 4 cm Ø, 80 cm Länge; Laufmittel: Benzol / Chloroform 75 : 25) gereinigt.

Farblose Kristalle, Schmp. 115 - 116 °C (Schmp. Lit. 115 - 117,5 °C), Ausb. 2,3 g (38 %). $C_{11}H_{12}O_3$ (192,2)

Farblose Kristalle, Schmp. 115 - 116 °C (Schmp. Lit. 115 - 117,5 °C), Ausb. 2,3 g (38 %). $C_{11}H_{12}O_3$ (192,2)

2-Acetyl-(1-dimethylamino-vinyl-2)-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion



9,1 g (50 mmol) 32 und 6,0 g (50 mmol) 22 wurden in 20 ml absol. Methanol 3 Std. rückflußgekocht. Die nach dem Abkühlen ausgefallenen gelben Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert.

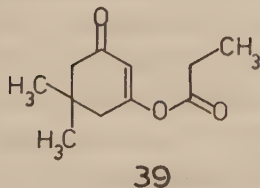
Schmp. 121 - 122 °C, Ausb. 9,0 g (75 %).

$C_{13}H_{19}NO_3$

Ber. : 65,79 % C 8,07 % H 5,90 % N Mol.-Masse 237,2

Gef. : 65,85 % C 7,90 % H 5,94 % N Mol.-Masse 237 (ms)

1-Propionsäure-5,5-dimethyl-3-on-1-cyclohexenylester



70,0 g (0,5 mol) 28 wurden in 200 ml Propionsäureanhydrid 24 Std. zum Sieden erhitzt.

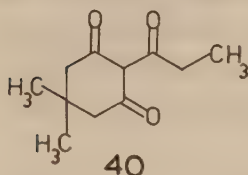
Es wurde durch Destillation gereinigt.

Gelbliche Flüssigkeit, Sdp. 131 - 133 °C / 14 Torr, Ausb. 56,8 g (58 %). $C_{11}H_{16}O_3$

Ber.: 67,32 % C 8,21 % H Mol.-Masse 196,2

Gef.: 67,24 % C 7,99 % H Mol.-Masse 196 (ms)

2-Propionyldimedon

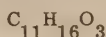


9,8 g (50 mmol) 39 wurden in Gegenwart von 2 ml absol. Pyridin 5 Std. zum Sieden erhitzt.

Es wurde durch Destillation gereinigt.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 34 °C, Sdp.

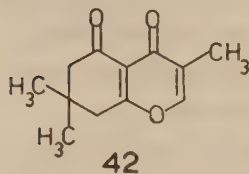
118 °C / 14 Torr, Ausb. 4,4 g (45 %).



Ber.: 67,32 % C 8,21 % H Mol.-Masse 196,2

Gef.: 67,26 % C 8,09 % H Mol.-Masse 196 (ms)

7,8-Dihydro-3,7,7-trimethyl-4H-benzopyran-4,5(6H)-dion



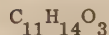
5,9 g (30 mmol) 40 und 3,6 g (30 mmol) 22 wurden in 25 ml absol. Methanol 5 Std. zum Sieden erhitzt.

Die nach dem Abkühlen ausgefallenen gelblichen Kristalle wurden abgesaugt, in Chloroform gelöst und mehrmals mit wäßriger

Salzsäure geschüttelt. Aus der über Natriumsul-

fat getrockneten Chloroformlösung ließen sich durch Abdampfen farblose Kristalle von 42 gewinnen.

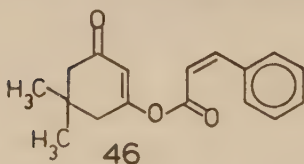
Farblose Kristalle, Schmp. 145 °C (Chloroform), Ausb. 1,6 g (26 %)



Ber.: 69,88 % C 6,84 % H Mol.-Masse 206,2

Gef.: 69,74 % C 6,73 % H Mol.-Masse 206 (ms)

1-Zimtsäure-5,5-dimethyl-3-on-1-cyclohexenylester



7,0 g (50 mmol) 28 wurden mit 5,7 g (50 mmol) frisch hergestelltem Magnesium-

äthylat in einer Lösung von 20 ml absol.

Äthanol und 50 ml absol. Äther bei 30 °C

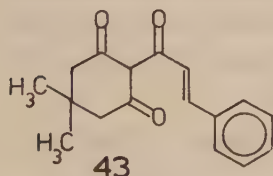
1,5 Std. gerührt. Unter gelegentlichem Kühlen mit einem Eisbad wurden 8,3 g (50 mmol) Zimtsäurechlorid (45) in 50 ml absol. Äther zugetropft. Anschließend wurde 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde auf eine Mischung aus Eis und HCl gegossen. Die abgetrennte wäßrige Phase wurde zweimal mit Äther extrahiert, die gesammelten Ätherextrakte mit Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die nach dem Abziehen des Äthers verbleibende graue Kristallmasse wurde durch Destillation gereinigt.

Farblose Kristalle, Schmp. 79 - 80 °C, Sdp. 90 - 95 °C / 0,1 Torr, Ausb. 4,0 g (29 %). $C_{17}H_{18}O_3$

Ber.: 70,53 % C 6,71 % H Mol.-Masse 270,3

Gef.: 70,40 % C 6,83 % H Mol.-Masse 270 (ms)

2-Cinnamoyl-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion



Methode I

0,270 g (1 mmol) 46 wurden in 6 ml Pyridin 2 Std. zum Sieden erhitzt. Die nach dem Abkühlen ausgefallenen gelben Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp. 92 - 93 °C, Ausb.

0,125 g (46 %). $C_{17}H_{18}O_3$

Ber.: 70,53 % C 6,71 % H Mol.-Masse 270,3

Gef.: 70,56 % C 6,69 % H Mol.-Masse 270 (ms)

Methode II

3,64 g (20 mmol) 32 und 2,10 g (20 mmol) Benzaldehyd (47) wurden in 100 ml Äthanol gelöst und unter Eiskühlung mit 8 g 50 proz. Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem weitgehenden Abziehen des Lösungsmittels wurde die sirupöse Masse auf Eis/HCl gegossen, mehrmals mit Äther extrahiert, die Ätherextrakte zweimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels ergab sich eine gelbe, kristalline Masse, die aus Äthanol um-

kristallisiert wurde.

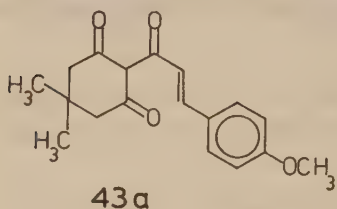
Ausb. 3,40 g (63 %)

Methode III

Nach der im Organikum angegebenen Vorschrift⁴²⁾ aus 4,18 g (20 mmol) 49, 2,30 g (22,7 mmol) Triäthylamin und 3,65 g (20 mmol) 45.

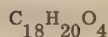
Ausb. 3,2 g (60 %)

2-(4-Methoxy)-cinnamoyl-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion



Darstellung analog 43 (Methode II) aus 7,3 g (40 mmol) 32 und 5,5 g (40 mmol) Anisaldehyd (47a).

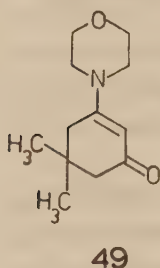
Gelbe Kristalle, Schmp. 130 - 131 °C (Äthanol), Ausb. 8,1 g (67 %).



Ber.: 71,97 % C 6,71 % H Mol.-Masse 300,4

Gef.: 71,92 % C 6,64 % H Mol.-Masse 300 (ms)

5,5-Dimethyl-3-N-morpholincyclohex-2-en-1-on⁶¹⁾



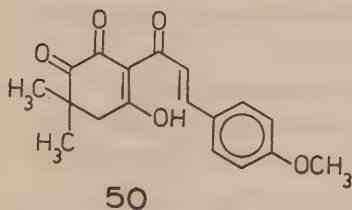
28,0 g (0,2 mol) 28 und 19,2 g (0,22 mol) Morpholin (48) wurden in 250 ml Benzol am Wasserabscheider 4 Std. rückflußgekocht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan wurden farblose Kristalle gewonnen.

Farblose Kristalle, Schmp. 126 - 127 °C (Lit. 127 - 129 °C), Ausb. 29 g (69 %) (Lit. 75%). $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (209,3)

UV: λ_{max} = 303 ϵ = 32000

NMR: δ = 1,1 ppm (s, CH_3), 2,2 und 2,25 ppm (jeweils s, CH_2), 3,2 - 3,45 ppm (m, CH_2) 3,65 - 3,9 ppm (m, CH_2) und 5,3 ppm (s, $\text{H}_{\text{olefin.}}$).

2-(4-Methoxy)-cinnamoyl-5,5-dimethyl-1,3,4-cyclohexantrion



3,0 g (10 mmol) **43a** und 3,0 g Selen-
dioxid wurden in 100 ml absol. Amylalko-
hol 12 Std. rückflußgekocht. Vom ausge-
schiedenen Selen wurde abfiltriert und die
Lösung zur Trockne eingedampft. Der
Rückstand wurde in Äther gelöst, mit
20 proz. Natriumcarbonat-Lösung ge-

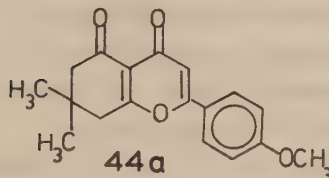
schüttelt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem
Abziehen des Lösungsmittels ergab sich ein braunes Öl, das säulenchromatogra-
phisch gereinigt wurde (Säule: 4 cm Ø, 80 cm Länge; Laufmittel: Chloroform).
Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther erhielt man gelbe Kri-
stalle.

Gelbe Kristalle, Schmp. 147 - 148 °C, Ausb. 0,280 g (8,9 %). $C_{18}H_{18}O_5$

Ber.: 68,77 % C 5,77 % H Mol.-Masse 314,3

Gef.: 68,69 % C 5,70 % H Mol.-Masse 314 (ms)

7,8-Dihydro-7,7-dimethyl-2-(4-methoxyphenyl)4H-benzopyran-4,5(6H)-dion



1,08 g (3,61 mmol) **43a** und 0,195 g
(3,61 mmol) Natriummethylat wurden in 20 ml
Benzol 5 min. bei Raumtemperatur gerührt.
Nach Zugabe von 1,34 g (3,61 mmol) Lithium-
palladiumchlorid in 70 ml Acetonitril wurde
24 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die fil-

trierte Lösung wurde eingedampft, in Wasser gelöst und mehrmals mit Chloro-
form ausgeschüttelt. Die Chloroformphasen wurden zweimal mit Wasser gewa-
schen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels
wurde der braune Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Säule: 4 cm Ø,
80 cm Länge; Laufmittel: Benzol, Benzol/Chloroform, Chloroform).

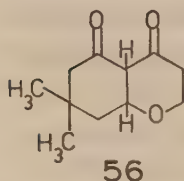
Gelbe Kristalle, Schmp. 225 °C (Zers.) (Methanol), Ausb. 0,6 g (55,8 %).

$C_{18}H_{18}O_4$

Ber.: 72,46 % C 6,08 % H Mol.-Masse 298,3

Gef.: 72,38 % C 5,95 % H Mol.-Masse 298 (ms)

2,3,4a,6,7,8,8a-Heptahydro-7,7-dimethyl-4H-1-benzopyran-4,5-dion



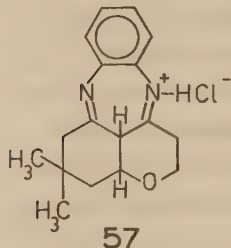
5,76 g (30 mmol) 34 wurden in 50 ml Äthanol mit 600 mg Pd/C 2 Std. hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abziehen des Lösungsmittels ergab sich ein gelbliches Öl, das durch Anreiben mit Äther zum Kristallisieren gebracht wurde. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol lieferte farblose Kristalle.

Farblose Kristalle, Schmp. 130 - 132 °C, Ausb. 3 g (51 %). $C_{11}H_{16}O_3$

Ber.: 67,32 % C 8,21 % H Mol.-Masse 196,2

Gef.: 67,21 % C 8,12 % H Mol.-Masse 196 (ms)

2,3,4a,6,7,8,8a-Heptahydro-10,10-dimethyl-4H-1-benzopyrano- 4,5:b,c 3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid



0,392 g (2 mmol) 56 und 0,360 g (2 mmol) 6b wurden in 40 ml Äthanol 6 Std. rückflußgekocht.

Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde mehrmals aus Äthanol unter Zusatz von 2 ml mit HCl-Gas gesättigtem Äthanol umkristallisiert.

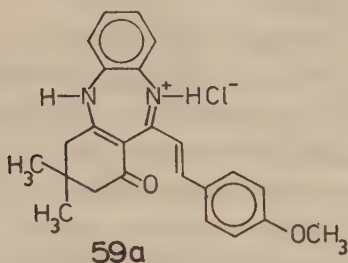
Rote Kristalle, Schmp. 220 °C, Ausb. 0,3 g (49 %).

$C_{17}H_{21}ClN_2O$

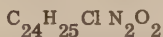
Ber.: 66,98 % C 6,94 % H 11,63 % Cl 9,19 % N Mol.-Masse 304,8

Gef.: 66,89 % C 6,96 % H 11,49 % Cl 9,10 % N Mol.-Masse 268 (ms)

6-[1-(4-Methoxyphenyl)-vinyl-2]-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid



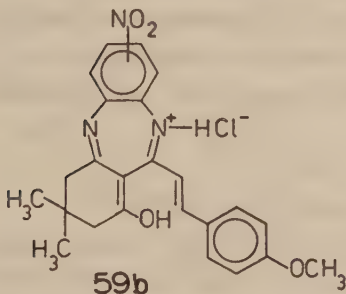
6,0 g (20 mmol) 43a und 3,6 g (20 mmol) 6b wurden in 50 ml Äthanol 12 Std. rückflußgekocht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde aus Äthanol unter Zusatz von HCl-Gas gesättigtem Äthanol umkristallisiert. Violette Kristalle, Schmp. 220 - 222 °C, Ausb. 6 g (73 %).



Ber.: 70,49 % C 6,16 % H 8,66 % Cl 6,85 % N Mol.-Masse 408,9

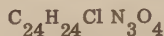
Gef.: 70,38 % C 6,24 % H 8,50 % Cl 6,81 % N Mol.-Masse 372 (ms)

6-[1-(4-Methoxyphenyl)-vinyl-2]-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b,c] 3H-(2- bzw. 3-nitro)-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid



3,0 g (10 mmol) 43a und 1,53 g (10 mmol) 6c wurden in 50 ml Äthanol unter Zusatz von 2 ml mit HCl-Gas gesättigtem Äthanol 12 Std. rückflußgekocht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde aus Äthanol unter Zusatz von HCl-Gas gesättigtem Äthanol umkristallisiert.

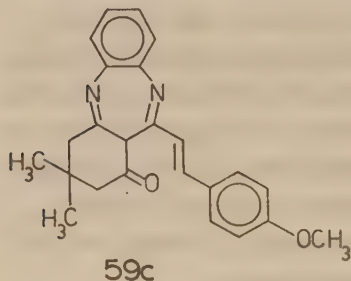
Violette Kristalle, Schmp. 300 °C (Zers.), Ausb. 3,5 g (77 %).



Ber.: 63,50 % C 5,32 % H 7,81 % Cl 9,25 % N Mol.-Masse 453,9

Gef.: 63,43 % C 5,24 % H 7,70 % Cl 9,18 % N Mol.-Masse 417 (ms)

6-[1-(4-Methoxyphenyl)-vinyl-2]-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin-7-on



Methode I

4,08 g (10 mmol) 59a wurden mit 20 ml 5N NaOH unter Zusatz von 50 ml Chloroform geschüttelt. Die abgetrennte organische Phase wurde einmal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde aus Chloroform/Äthanol umkristallisiert.

Hellrote Kristalle, Schmp. 220 - 222 °C, Ausb. 3,3 g (88 %). $C_{24}H_{24}N_2O_2$

Ber.: 77,39 % C 6,49 % H 7,52 % N Mol.-Masse 372,5

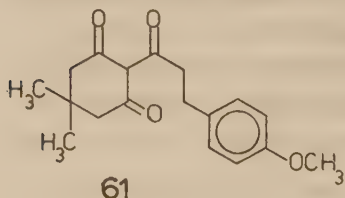
Gef.: 77,28 % C 6,41 % H 7,47 % N Mol.-Masse 372 (ms)

Methode II

Nach beschriebenem Verfahren ^{54 - 56)} wie folgt variiert:

3,08 g (20 mmol) 60 und 1,5 g (22 mmol) Natriumäthylat wurden in 100 ml absol. Äthanol 12 Std. rückflußgekocht. Die Lösung wurde eingengt, mit Wasser versetzt, mit verd. HCl neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus der über Natriumsulfat getrockneten Chloroformlösung ließ sich 59c gewinnen. Ausb. 4,4 g (60 %)

2-(4-Methoxy)-dihydro-cinnamoyl-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion



3,0 g (10 mmol) 43a wurden in 100 ml Äthanol mit 350 mg Pd/C bei 45 °C 1,5 Std. hydriert. Die filtrierte Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

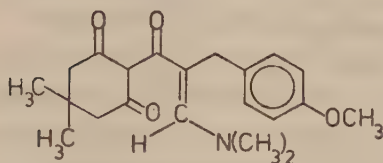
Farblose Kristalle, Schmp. 69 - 70 °C,

Ausb. 2,9 g (96 %). $C_{18}H_{22}O_4$

Ber.: 71,50 % C 7,33 % H Mol.-Masse 302,4

Gef.: 71,44 % C 7,28 % H Mol.-Masse 302 (ms)

2-(4-Methoxy)-2-(1-dimethylamino-vinyl-2)-dihydro-cinnamoyl-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion

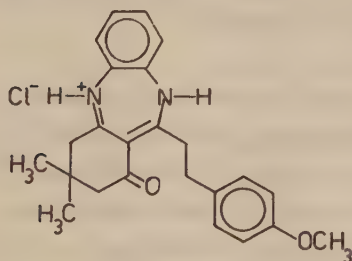


62

3,02 g (10 mmol) 61 und 1,1 g (10 mmol) 22 wurden in 20 ml absol. Methanol 4 Std. rückflußgeköcht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde aus Methanol umkristallisiert.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 124 - 126 °C, Ausb. 2,5 g (70 %). $C_{21}H_{27}NO_4$
 Ber.: 70,56 % C 7,61 % H 3,91 % N Mol.-Masse 357,5
 Gef.: 70,44 % C 7,54 % H 3,80 % N Mol.-Masse 357 (ms)

6-(4-Methoxy)-dihydro-cinnamoyl-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid



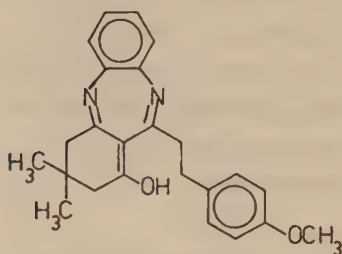
63

3,02 g (10 mmol) 61 und 1,80 g (10 mmol) 6b wurden in 50 ml Äthanol 12 Std. rückflußgeköcht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde aus Äthanol unter Zusatz von HCl-Gas gesättigtem Äthanol mkristallisiert. Rote Kristalle, Schmp. 204 °C, Ausb.

3,5 g (85 %). $C_{24}H_{27}ClN_2O_2$

Ber.: 70,14 % C 6,62 % H 8,62 % Cl 6,81 % N Mol.-Masse 410,9
 Gef.: 70,05 % C 6,57 % H 8,50 % Cl 6,79 % N Mol.-Masse 374 (ms)

6-(4-Methoxy)-dihydro-cinnamoyl-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-7-on



63a

4,10 g (10 mmol) 63 wurden mit 10 ml 5N NaOH unter Zusatz von 50 ml Chloroform geschüttelt, die abgetrennte organische Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde aus Chloroform/Äthanol umkristallisiert.

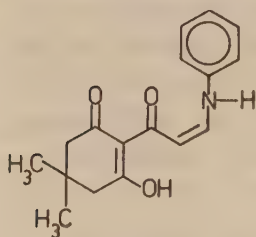
Gelbe Kristalle, Schmp. 181 - 183 °C,

Ausb. 3,4 g (91 %). $C_{24}H_{26}N_2O_2$

Ber.: 76,97 % C 6,99 % H 7,48 % N Mol.-Masse 374,5

Gef.: 76,91 % C 6,92 % H 7,45 % N Mol.-Masse 374 (ms)

2-Acetyl-(1-anilino-vinyl-2)-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion



65

Methode I

2,37 g (10 mmol) 38 und 0,93 g (10 mmol) Anilin (64) wurden in 40 ml Äthanol unter Durchleiten von Stickstoff 4 Std. rückflußgeköcht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde mehrmals aus Chloroform umkristallisiert. Ausb. 1,8 g (63 %)

Methode II

2,10 g (10 mmol) 32a und 0,93 g (10 mmol)

64 wurden mit 200 ml Benzol am Wasserabscheider 4 Std. rückflußgeköcht.

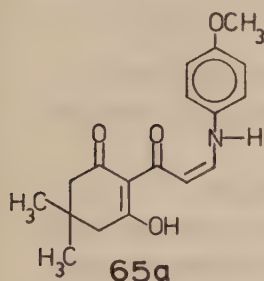
Ausb. 2,2 g (77 %).

Gelbe Kristalle, Schmp. 190 - 192 °C. $C_{17}H_{19}NO_3$

Ber.: 71,55 % C 6,71 % H 4,90 % N Mol.-Masse 285,3

Gef.: 71,48 % C 6,65 % H 4,80 % N Mol.-Masse 285 (ms)

2-Acetyl-(1-anisidin-vinyl-2)-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion



Methode I

Darstellung analog 65 (Methode I) aus 2,37 g (10 mmol) 38 und 1,23 g (10 mmol) 64a.

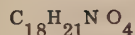
Ausb. 1,9 g (60 %)

Methode II

Darstellung analog 65 (Methode II) aus 2,37 g (10 mmol) 38 und 1,23 g (10 mmol) 64a.

Ausb. 2,3 g (73 %)

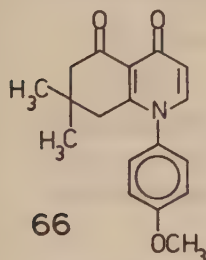
Gelbe Kristalle, Schmp. 179 - 180 °C.



Ber.: 68,55 % C 6,71 % H 4,44 % N Mol.-Masse 315,4

Gef.: 68,45 % C 6,68 % H 4,38 % N Mol.-Masse 315 (ms)

1-(4-Methoxyphenyl)-6,7,8-trihydro-7,7-dimethyl-chinolino-4,5-dion



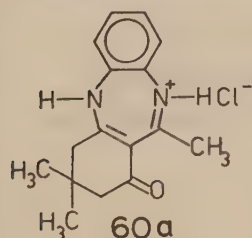
0,63 g (2 mmol) 65 und 1,0 g saurer Ionenaustauscher (Levasorp AC-10, Bayer) wurden 10 Std. in Xylol rückflußgekocht. Die filtrierte Lösung wurde eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Säule: 4 cm Ø, 80 cm Länge; Laufmittel: Benzol).

Orangefarbene Kristalle, Schmp. 195 - 196 °C (Chloroform), Ausb. 0,18 g (28,5 %). $C_{18}H_{19}NO_3$

Ber.: 72,70 % C 6,44 % H 4,71 % N Mol.-Masse 297,4

Gef.: 72,60 % C 6,38 % H 4,69 % N Mol.-Masse 297 (ms)

6,9,9-Trimethyl-cyclohexano-[1,2:b]3H-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid



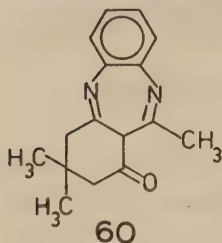
9,1 g (50 mmol) 32 und 9,0 g (50 mmol) 6b wurden in 100 ml absol. Äthanol 12 Std. rückflußgekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde aus Äthanol/HCl umkristallisiert.

Violette Kristalle, Schmp. 263 - 264

Violette Kristalle, Schmp. 263 - 264 °C (Schmp. Lit.⁵⁸⁾ 263 - 265 °C), Ausb. 12 g (82 %). $C_{16}H_{19}ClN_2O$

Ber.: 66,08 % C 6,58 % H 12,19 % Cl 9,63 % N Mol.-Masse 290,8
Gef.: 65,89 % C 6,65 % H 12,01 % Cl 9,60 % N Mol.-Masse 254 (ms)

6,9,9-Trimethyl-cyclohexano-[1,2:b]3H-1,5-benzodiazepin-7-on

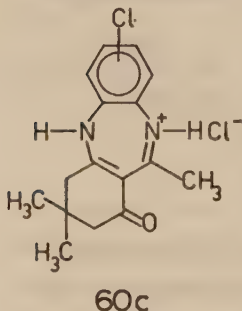


2,9 g (10 mmol) 60a und 20 ml 40 proz. NaOH wurden mit 50 ml Chloroform geschüttelt. Die abgetrennte Chloroformphase wurde einmal mit Wasser geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde aus Äthanol/Chloroform umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp. 195 °C, Ausb. 2,0 g (78 %). $C_{16}H_{18}N_2O$

Ber.: 75,56 % C 7,13 % H 11,01 % N Mol.-Masse 254,3
Gef.: 75,54 % C 7,09 % H 10,96 % N Mol.-Masse 254 (ms)

6,9,9-Trimethyl-cyclohexano-[1,2:b]3H-(2- bzw. 3-chlor)-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid

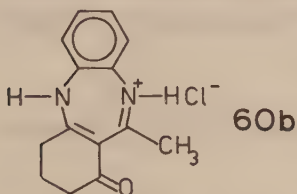


Darstellung analog 60a aus 1,82 g (10 mmol) 32 und 2,15 g (10 mmol) 6d.

Violette Kristalle, Schmp. 256 °C, Ausb. 2,9 g (88 %). $C_{16}H_{18}Cl_2N_2O$

Ber.: 59,08 % C 5,57 % H 21,80 % Cl 8,61 % N Mol.-Masse 325,2
Gef.: 59,92 % C 5,46 % H 21,50 % Cl 8,68 % N Mol.-Masse 289 (ms)

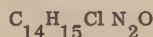
6-Methyl-cyclohexano-[1,2:b]3H-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid



Darstellung analog 60a aus 1,54 g (10 mmol)

32a und 1,80 g (10 mmol) 6b.

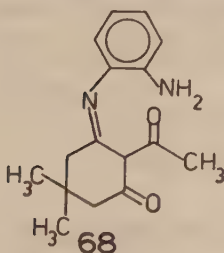
Violette Kristalle, Schmp. 244 °C, Ausb. 2,3 g (89 %).



Ber.: 64, 0 % C 5,75 % H 13,49 % Cl 10,66 % N Mol.-Masse 262,7

Gef.: 64,10 % C 5,77 % H 13,45 % Cl 10,59 % N Mol.-Masse 262 (ms)

2-Acetyl-3-(2-aminophenyl)-imino-5,5-dimethyl-1-cyclohexanon



2,9 g (10 mmol) 60a und 30 ml 2N NaOH wurden 5 min. mit 50 ml Chloroform geschüttelt. Die ab-

getrennte Chloroformphase wurde einmal mit Wasser geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde aus Äthanol umkristallisiert.

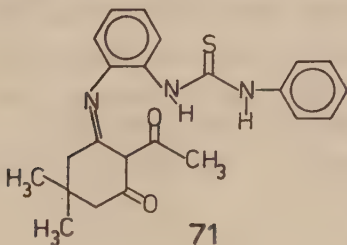
Farblose Kristalle, Schmp. 117 - 119 °C, Ausb.

2,0 g (73 %). $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

Ber.: 70,56 % C 7,40 % H 10,28 % N Mol.-Masse 272,3

Gef.: 70,50 % C 7,36 % H 10,19 % N Mol.-Masse 272 (ms)

2-Acetyl-3-(2-aminophenyl-N-phenylthioharnstoff)-imino-5,5-dimethyl-1-cyclohexanon



2,72 g (10 mmol) 68, 1,35 g (10 mmol)

Phenylsenföl (70) und 3 Tropfen Tri-

äthylamin wurden 3 Std. in 50 ml Acetonitril rückflußgekocht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde aus Äthanol umkristallisiert.

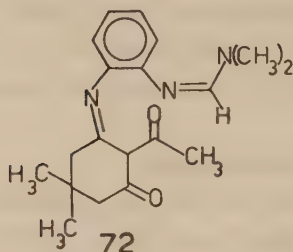
Farblose Kristalle, Schmp. 140 - 142 °C,

Ausb. 2,8 g (69 %). $C_{23}H_{25}N_3O_2S$

Ber.: Mol.-Masse 407,5

Gef.: Mol.-Masse 407 (ms)

2-Acetyl-3-[2-aminophenyl-N-(1-dimethylamino-vinyl-2)]-imino-5,5-dimethyl-1-cyclohexanon



2,72 g (10mmol) 68 und 1,19 g (10 mmol) 22 wurden in 30 ml absol. Methanol 4 Std. rückflußgekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde aus Methanol umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp. 116 -117 °C, Ausb.

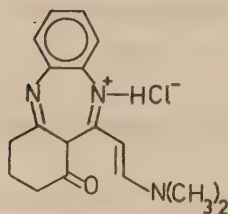
2,4 g (73 %).

$C_{19}H_{25}N_3O_2$

Ber.: 69,69 % C 7,69 % H 12,83 % N Mol.-Masse 327,4

Gef.: 69,61 % C 7,60 % H 12,75 % N Mol.-Masse 327 (ms)

6-(1-Dimethylamino-vinyl-2)-cyclohexano-[1,2:b]3H-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid



2,62 g (10 mmol) 60b und 1,19 g (10 mmol)

22 wurden in 15 ml absol. Methanol 1 Std. auf 70 °C erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde aus Äthanol umkristallisiert.

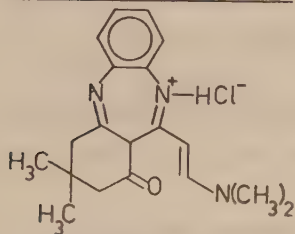
Rote Kristalle, Schmp. 244 °C, Ausb. 2,5 g (79 %).

$C_{17}H_{20}ClN_3O$

Ber.: 64,24 % C 6,34 % H 11,15 % Cl 13,22 % N Mol.-Masse 317,8

Gef.: 63,98 % C 6,27 % H 10,95 % Cl 13,00 % N Mol.-Masse 281 (ms)

6-(1-Dimethylamino-vinyl-2)-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b]3H-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid

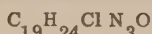


73a

Darstellung analog 73b aus 2,90 g (10 mmol)

60a und 1,19 g (10 mmol) 22 .

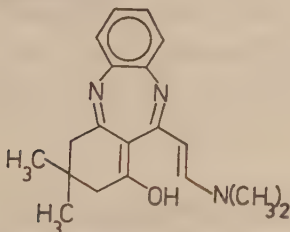
Rote Kristalle, Schmp. 265 °C, Ausb. 2,79 g (80 %).



Ber.: 65,98 % C 6,99 % H 10,25 % Cl 12,14 % N Mol.-Masse 345,8

Gef.: 65,85 % C 6,88 % H 10,09 % Cl 12,00 % N Mol.-Masse 309 (ms)

6-(1-Dimethylamino-vinyl-2)-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b]3H-1,5-benzodiazepin-7-on



73d

3,45 g (10 mmol) 73a und 20 ml 40 proz.

NaOH wurden mit 50 ml Chloroform geschüttelt.

Die Chloroformphase wurde mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde

aus Äthanol/Chloroform umkristallisiert.

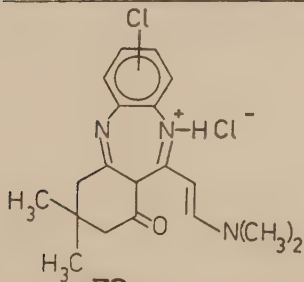
Braune Kristalle, Schmp. 220 °C, Ausb.

1,7 g (55 %). $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$

Ber.: 73,75 % C 7,49 % H 13,58 % N Mol.-Masse 309,4

Gef.: 73,69 % C 7,38 % H 13,52 % N Mol.-Masse 309 (ms)

6-(1-Dimethylamino-vinyl-2)-9,9-dimethyl-cyclohexano-[1,2:b]3H-(2- bzw. 3-chlor)-1,5-benzodiazepin-7-on-hydrochlorid



73c

Darstellung analog 73b aus 3,25 g (10 mmol)

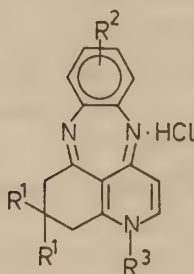
60c und 1,19 g (10 mmol) 22 .

Rote Kristalle, Schmp. 249 °C (Äthanol),

Ausb. 2,85 g (75 %). $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$

Ber.: 60,00 % C 6,09 % H 18,64 % Cl 11,04 % N Mol.-Masse 380,3
 Gef.: 59,89 % C 5,91 % H 18,55 % Cl 10,90 % N Mol.-Masse 344 (ms)

Allgemeine Methode zur Darstellung von Chinolino-benzo-
diazepinen



75

10 mmol der Enamine 73a , 73b oder 73c und 10 mmol primäres Amin, Hydrazin oder Hydrazin-Derivat wurden in 40 ml absol. Äthanol 6 Std. rückfluß-gekocht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde aus Äthanol unter Zusatz von HCl-Gas gesättigtem Äthanol umkristallisiert.

Eine Tabelle der nachfolgend aufgeführten Derivate 75a - 75t befindet sich im theoretischen Teil der Arbeit (Abschnitt 13).

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-(4-methoxyphenyl)-[4,5:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

75a Rotbraune Kristalle, Schmp. 300 °C (Zers.), Ausb. 3,1 g (82 %)
 $C_{22}H_{20}ClN_3O$

Ber.: 69,92 % C 5,33 % H 11,12 % Cl 9,38 % N Mol.-Masse 377,8

Gef.: 69,80 % C 5,24 % H 11,01 % Cl 9,25 % N Mol.-Masse 341 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-10,10-dimethyl-[4,5:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Abweichend von der allgemeinen Methode wie folgt variiert:

75b 3,45 g (10 mmol) 73a wurden in 40 ml absol. Äthanol unter Durchleiten von NH_3 -Gas 6 Std. rückflußgekocht. Die vom ausgeschiedenen Ammoniumchlorid abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Äthanol unter Zusatz von HCl-G s gesättigtem Äthanol umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp. 214 °C (Zers.), Ausb. 2,3 g (77 %). $C_{17}H_{18}ClN_3$

Ber.: 68,10 % C 6,05 % H 14,01 % Cl 11,82 % N Mol.-Masse 299,8

Gef.: 68,18 % C 6,12 % H 13,45 % Cl 11,71 % N Mol.-Masse 263 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8,10,10-trimethyl-[4,5:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

75c Rotbraune Kristalle, Schmp. 235 °C (Zers.), Ausb. 2,8 g (87%).
 $C_{18}H_{20}ClN_3$

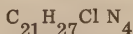
Ber.: 68,89 % C 6,42 % H 13,38 % Cl 11,29 % N Mol.-Masse 313,8

Gef.: 68,75 % C 6,51 % H 13,45 % Cl 11,15 % N Mol.-Masse 277 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-(1-dimethylamino-äthyl-2)-10,10-dimethyl-
[4,5:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 254 °C (Zers.), Ausb. 2,8 g (76 %).

75 d



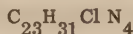
Ber.: 68,00 % C 7,33 % H 15,10 % Cl 9,55 % N Mol.-Masse 370,9

Gef.: 67,85 % C 7,28 % H 15,21 % Cl 9,40 % N Mol.-Masse 334 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-(1-diäthylamino-äthyl-2)-10,10-dimethyl-
[4,5:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 236 - 238 °C (Zers.), Ausb. 3,2 g (80 %).

75e



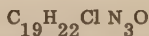
Ber.: 69,24 % C 7,83 % H 8,88 % Cl 14,04 % N Mol.-Masse 398,9

Gef.: 69,10 % C 7,77 % H 8,81 % Cl 13,95 % N Mol.-Masse 362 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-(1-hydroxy-äthyl-2)-10,10-dimethyl-
[4,5:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 255 - 257 °C (Zers.), Ausb. 2,7 g (78 %).

75f



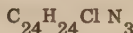
Ber.: 66,36 % C 6,44 % H 10,32 % Cl 12,22 % N Mol.-Masse 343,8

Gef.: 66,21 % C 6,34 % H 10,19 % Cl 12,17 % N Mol.-Masse 307 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-benzyl-10,10-dimethyl-[4,5:b,c] 3H-1,5-
benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 289 °C (Zers.), Ausb. 3,1 g (79 %).

75g



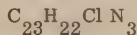
Ber.: 73,92 % C 6,20 % H 10,77 % Cl 9,09 % N Mol.-Masse 389,9

Gef.: 73,78 % C 6,31 % H 10,89 % Cl 8,93 % N Mol.-Masse 353 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-phenyl-10,10-dimethyl-[4,5:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 270 °C (Zers.), Ausb. 3,0 g (80 %).

75h



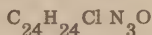
Ber.: 73,49 % C 5,89 % H 11,17 % Cl 9,43 % N Mol.-Masse 375,9

Gef.: 73,33 % C 5,93 % H 10,96 % Cl 9,15 % N Mol.-Masse 339 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-(4-methoxyphenyl)-10,10-dimethyl-[4,5:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 274 °C (Zers.), Ausb. 3,5 g (86 %).

75i



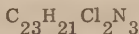
Ber.: 71,01 % C 5,95 % H 10,35 % Cl 8,73 % N Mol.-Masse 405,9

Gef.: 70,61 % C 5,82 % H 10,31 % Cl 8,54 % N Mol.-Masse 369 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-(4-chlorphenyl)-10,10-dimethyl-[4,5:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 319 °C (Zers.), Ausb. 3,3 g (80 %).

75k



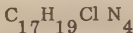
Ber.: 67,32 % C 5,15 % H 10,24 % Cl 17,27 % N Mol.-Masse 409,3

Gef.: 67,23 % C 5,14 % H 10,16 % Cl 17,26 % N Mol.-Masse 372 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-amino-10,10-dimethyl-[4,5:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 260 °C (Zers.), Ausb. 2,0 g (64 %).

75l

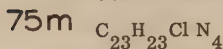


Ber.: 64,85 % C 6,08 % H 17,79 % Cl 11,26 % N Mol.-Masse 314,8

Gef.: 64,76 % C 5,92 % H 17,84 % Cl 11,12 % N Mol.-Masse 278 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-phenylamino-10,10-dimethyl-[4,5:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 254 °C (Zers.), Ausb. 3,0 g (78 %).

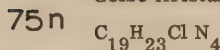


Ber.: 70,66 % C 5,93 % H 14,33 % Cl 9,06 % N Mol.-Masse 390,9

Gef.: 70,57 % C 5,95 % H 14,30 % Cl 8,95 % N Mol.-Masse 354 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-dimethylamino-10,10-dimethyl-[4,5:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 245 °C (Zers.), Ausb. 2,8 g (81 %).

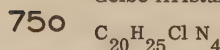


Ber.: 66,55 % C 6,76 % H 16,34 % Cl 10,34 % N Mol.-Masse 342,8

Gef.: 66,48 % C 6,79 % H 16,37 % Cl 10,28 % N Mol.-Masse 306 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-(1-methylamino-äthyl-2)-10,10-dimethyl-[4,5:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 225 °C (Zers.), Ausb. 2,6 g (71 %).

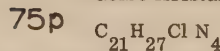


Ber.: 67,30 % C 7,06 % H 9,93 % Cl 15,69 % N Mol.-Masse 356,9

Gef.: 67,11 % C 6,89 % H 9,79 % Cl 15,72 % N Mol.-Masse 320 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-(1-methylamino-propyl-3)-10,10-dimethyl-[4,5:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 215 °C (Zers.), Ausb. 2,7 g (73 %).



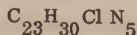
Ber.: 68,00 % C 7,33 % H 9,55 % Cl 15,10 % N Mol.-Masse 370,9

Gef.: 67,84 % C 7,22 % H 9,38 % Cl 15,01 % N Mol.-Masse 334 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-[1-(N-piperazino)-äthyl-2]-[4,5:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 224 °C (Zers.), Ausb. 3,1 g (75 %).

75q



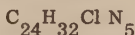
Ber.: 67,05 % C 7,34 % H 8,60 % Cl 16,99 % N Mol.-Masse 412,0

Gef.: 66,91 % C 7,22 % H 8,49 % Cl 16,83 % N Mol.-Masse 375 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-[1-(N-piperazino)-propyl-3]-[4,5:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 228 °C (Zers.), Ausb. 3,4 g (80 %).

75r



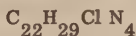
Ber.: 67,66 % C 7,57 % H 8,32 % Cl 16,43 % N Mol.-Masse 426,0

Gef.: 67,58 % C 7,51 % H 8,19 % Cl 16,34 % N Mol.-Masse 389 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-(1-dimethylamino-propyl-3)-10,10-dimethyl-[4,5:b,c] 3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 225 °C (Zers.), Ausb. 2,7 g (70 %).

75s



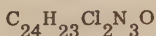
Ber.: 68,64 % C 7,59 % H 9,20 % Cl 14,55 % N Mol.-Masse 384,9

Gef.: 68,55 % C 7,42 % H 9,08 % Cl 14,50 % N Mol.-Masse 348 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-(4-methoxyphenyl)-10,10-dimethyl-[4,5:b,c] 3H-(2- bzw. 3-chlor)-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid

Gelbe Kristalle, Schmp. 279 °C (Zers.), Ausb. 3,5 g (80 %).

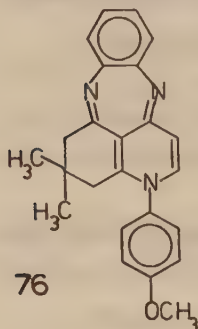
75t



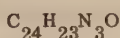
Ber.: 65,45 % C 5,26 % H 9,54 % Cl 16,10 % N Mol.-Masse 440,4

Gef.: 65,13 % C 5,08 % H 9,43 % Cl 16,22 % N Mol.-Masse 404 (ms)

(1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolino)-8-(4-methoxyphenyl)-10,10-dimethyl- [4,5:b,c]
3H-1,5-benzodiazepin



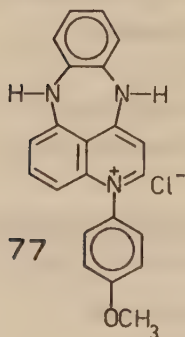
3,69 g (10 mmol) 75i und 25 ml 2N NaOH wurden mit 60 ml Chloroform geschüttelt. Die über Natriumsulfat getrocknete Chloroformphase wurde eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Rotbraune Kristalle, Schmp. 203 - 204 °C, Ausb. prakt. quantitativ.



Ber.: 78,02 % C 6,27 % H 11,37 % N Mol.-Masse 369,4

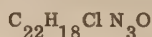
Gef.: 77,92 % C 6,11 % H 11,25 % N Mol.-Masse 369 (ms)

8-(4-Methoxyphenyl)-chinolinium- [4,5:b,c] -1,5-dihydro-1,5-benzodiazepin-
hydrochlorid



0,38 g (10 mmol) 75a wurden in 30 ml absol. Dioxan mit Pd/C als Katalysator 4 Std. rückflußgekocht. Die filtrierte Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Äthanol unter Zusatz von HCl-Gas gesättigtem Äthanol umkristallisiert.

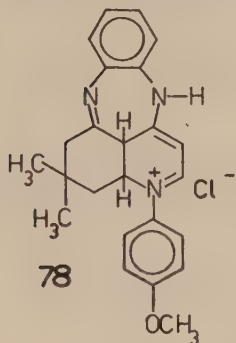
Braune Kristalle, Schmp. 315 °C (Zers.), Ausb. 0,35 g (93 %).



Ber.: 70,30 % C 4,82 % H 9,43 % Cl 11,17 % N Mol.-Masse 375,8

Gef.: 70,20 % C 4,90 % H 9,31 % Cl 11,05 % N Mol.-Masse 339 (ms)

(1,4,4a,5,6,7,8,8a-Octahydrochinolino)-8-(4-methoxyphenyl)-10,10-dimethyl-
[4,5:b,c]3H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid



3,69 g (10 mmol) 75i wurden in 100 ml Eisessig mit Pd/C als Katalysator bei 50 °C hydriert. Die filtrierte Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Äthanol unter Zusatz von HCl-Gas gesättigtem Äthanol umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp. 294 °C (Zers.), Ausb.

3,6 g (88 %).

$C_{24}H_{26}ClN_3O$

Ber.: 70,66 % C 6,42 % H 8,69 % Cl 10,30 % N Mol.-Masse 407,9

Gef.: 70,80 % C 6,48 % H 8,55 % Cl 10,21 % N Mol.-Masse 371 (ms)

Literaturverzeichnis

1. J. Dusemund, Dissertation FU Berlin (1970)
2. V. Gulke, Dissertation FU Berlin (1973)
3. A. Bauer, P. Danneberg, K.-H. Weber und K. Minck, J. med. Chem. 16, No. 9 (1973)
4. J. Thiele und G. Steimig, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 955 (1907)
5. B. Emmert und H. Gsottschneider, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 1871 (1933)
6. G. Schwarzenbach und K. Lutz, Helv. chim. Acta 23, 1147 (1940)
7. J. A. Barltrop, C.G. Richards, D.M. Russell und G. Ryback, J. chem. Soc., 1132 (1952)
8. S. Veibel und S.F. Hromadko, Chem. Ber. 93, 2752 (1960)
9. J.O. Halford und R.M. Fitch, J. Amer. chem. Soc. 85, 3354 (1963)
10. I.L. Finar, J. chem. Soc., 4094 (1958)
11. S. Motoki, C. Urakawa, A. Kano, Y. Fushimi, T. Hirano und K. Murata, Bull. Chem. Soc. Jap. 43, 809 (1970)
12. Y.K. Yur'ev, N.N. Magdesieva und V.V. Titov, Zh. org. Khim. 1, 163 (1965); J. org. Chem. USSR 1, 159 (1965)
13. A. Becker, Helv. chim. Acta 32, 1584 (1949)
14. J. Schmitt, Liebigs Ann. Chem. 569, 17 (1950)
15. S.B. Vaisman, Tr. Inst. Khim. Khar'kov Gosudarst Univ. 4, 157 (1938) C.A. 34, 5847 (1940)
16. S.B. Vaisman, Tr. Inst. Khim. Khar'kov Gosudarst Univ. 5, 57 (1940); Khim. Referat. Zh. 4, 46 (1941) C.A. 38, 750 (1944)
17. T.N. Gosh, J. Indian chem. Soc. 15, 89 (1938)
18. W. Ruske und G. Grimm, J. prakt. Chem. 18, 163 (1962)
19. M. Weißenfels, Z. Chem. 4, 458 (1964)
20. M. Weißenfels, H. Schurig und G. Hühsam, Chem. Ber. 100, 584 (1967)
21. W. Greb, D. Bienieck und F. Korte, Tetrahedron Letters (London) 6,

- 545 (1972)
22. K.E. Fahrenholtz, M. Lurie und R.W. Kierstead, J. Amer. chem. Soc. 89, 5934 (1967)
 23. F. Eiden und G. Heja, Synthesis 1973, 148
 24. J. Curtze und K. Thomas, Liebigs Ann. Chem. 328 (1974)
 25. L.L. Woods, J. org. Chemistry 34, 2796 (1969)
 26. J.H. Sellstedt, J. org. Chemistry 37, 1337 (1972)
 27. D. Vorländer und F. Kalkow, Liebigs Ann. Chem. 309, 374 (1899)
 28. W. Dieckmann und R. Stein, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 3370 (1904)
 29. Crossley und N. Renouf, J. chem. Soc. 101, 1524 (1912)
 30. Beilstein 7, 860, I, 471
 31. B. Föhlisch, Chem. Ber. 104, 348 (1971)
 32. H. Meerwein, W. Floria, N. Schön und G. Stopp, Liebigs. Ann. Chem. 641, 1 (1961)
 33. H. Bredereck, F. Effenberger und H. Botsch, Chem. Ber. 97, 3397 (1964)
 34. H. Bredereck, G. Simchen, S. Rebsdatt, W. Kantlehner, P. Horn, R. Wall, H. Hoffmann und P. Grieshaber, Chem. Ber. 101, 41 (1968)
 35. E. Stapelfeld, Dissertation FU Berlin (1974)
 36. E. Marcus, J.F. Stepten und J.K. Chan, J. Heterocycl. Chem. 6, 13 (1969)
 37. N. Matzat, H. Wamhoff und F. Korte, Chem. Ber. 102, 3122 (1969)
 38. A. Kasahara, T. Izumi und M. Ooshima, Bull. Chem. Soc. Jap. 47, 2526 (1974)
 39. H.S. Mahel, H.S. Rai und K. Venkataraman, J. chem. Soc. 8666 (1935)
 40. H.S. Mahel und K. Venkataraman, J. chem. Soc. 569 (1936)
 41. A. Flynn, M. Smith, R. Neumann und R. Webb, J. Heterocycl. Chem. 5, 425 (1968)
 42. Organikum 11. Aufl., S. 526, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften,

Berlin 1972

43. E. Knoevenagel, Ber. dtsh.chem. Ges. 29, 172 (1896)
44. O. Doebner, Ber. dtsh. chem. Ges. 33 (1900)
45. H. Henecka in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller),
Bnd. IV/2, S. 25, Thieme Stuttgart 1955
46. L.F. Cavalierie, Chem. Reviews (1948)
47. W. Borsche und J. Bonacker, Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 2678
(1921)
48. M. Conrad und M. Guthzeit, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 154 (1887)
49. L. Haitinger und A. Lieben, Mh. Chem. 6, 279 (1885)
50. F. Palazzo, Gazz. chim. ital. 36, I, 596 (1906)
51. A. Smirnoff, Helv. chim. Acta 4, 599 (1921)
52. J. Attenburrow, J. Elks, D. Elliott, B. Hems, J. Harris und
C. Brodrick, J. chem. Soc. 571 (1945)
53. W. Borsche, Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 2544 (1916)
54. J.A. Barltrop, C.G. Richards, D.M. Russell und G. Ryback, J.
chem. Soc. 1132 (1959)
55. S. Veibel und S.F. Hromadko, Chem. Ber. 93, 2752 (1960)
56. S. Veibel und J.I. Nielsen, Chem. Ber. 99, 2709 (1966)
57. F. Eiden, Arch. Pharmaz. 295, 516 (1962)
58. A. Strakov, I. Linabergs, M. Strutzele und D. Lauceniece,
C. A. 70, 77925h (1969)
59. D. Rosenthal, P. Grabowich, E.F. Subo und J. Fried, J. Amer.
chem. Soc. 85, 397 (1963)
60. F. Merenyi und M. Nilson, C.A. 60, 417b
61. G.H. Alt und A.J. Speziale, J. org. Chemistry 29, 794 (1964)
62. D. Vorländer, Z. analyt. Chem. 77, 245 (1929)
63. T. Kato, Y. Yamamoto und T. Hozumi, Chem. pharmac. Bull.
(Tokyo) 21 (8), 1840 (1973)

Lebenslauf

Ralf Berens von Rautenfeld	geboren am 29. März 1946 in Lübeck als Sohn des Kameramannes Klaus Berens von Rautenfeld und seiner Ehefrau Waldtraut, geb. Ohlsen
Schulbildung	September 1952 bis Juli 1956 Volksschule in München September 1956 bis Juli 1965 Oberrealschule in München
Reifeprüfung	Juli 1965 an der Asam-Oberrealschule in München
Studium der Chemie	WS 1965/66 Universität München
Diplomprüfung	Oktober 1970
Diplomarbeit	November 1970 bis Juli 1971 unter Anleitung von Prof. Dr. H. Nöth
Promotion	seit Oktober 1971 unter Anleitung von Prof. Dr. F. Eiden
Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle	seit März 1972

